AUS DER III.
MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄTS-KLINIK, MÜNCHEN
(Dir. Geh. Hofrat Prof. Dr. Leo Ritter v. Zumbusch)

STUDIEN ZUR GENESE DER EOSINOPHILEN ZELLEN

(Betrachtungen über mesenchymale Vorgänge nach Splenektomie und Anaphylaxie unter besonderer Berücksichtigung des Eosinophilieproblems)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

Verfasst

und einer hohen medizinischen Fakultät der Bayer. Ludwig-Maxmilians Universität in München

vorgelegt von

GEORG KARFIOL
aus Magdeburg

z. Z. Volontärarzt an der 1. chirurgischen Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses zu Berlin

1927
Buchdruckerei Ignaz Stein in Iglo

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität München.
Promotion: 4. März 1927.

Seitdem *Richet* seine interessanten Beobachtungen über dte anaphylaktischen Erscheinungen bei höheren und niederen Tieren veröffentlichte und man dabei nebst habituellen, nervösen und respiratorischen Symptomen regelmässig wiederkehrende ähnliche Veränderungen des z. T. sowohl absoluten und auch relativen Blutbildes fand, und seitdem *Ehrlich* durch seine genialen Untersuchungen den Blick für die Beziehungen des Blutbildes zum allgemeinen pathologischen Geschehen im tierischen oder menschlichen Körper öffnete, haben sich die Arbeiten darüber immer mehr spezialisiert, und man sah sich immer mehr veranlasst, die gefundenen Erscheinungen mit einer Anzahl von Organen bezw. bestimmter Zellarten von Organen in Beziehung zu bringen, die seit einer im Jahre 1914 erschienenen Arbeit über die Physiologie des Cholesterinstoffwechsels von *Landau* und *Mac Nee* als *endothelialer Stoffwechselapparat* bezeichnet wurde. Vorher hatte schon *Goldmann* (zit. nach *Boerner-Patzelt*) die Verwandschaft der hier in Betracht kommenden Elemente an ihrer gemeinsamen Eigenschaft, vital injizierte Farbstoffe zu speichern, erkannt, und *Goldmann* konnte ein spezifisches Verhalten bei der Cholesterinaufnahme und im Eisen- und Pigmentstoffwechsel an ihnen feststellen. Diese Zellen, deren Identität bisher morphologisch nicht erkennbar gewesen war, sind nach *Landau* und *Mac Nee* die Reticulumzellen und Endothelien der Lymphknoten, der Milz, des Knochenmarks, der Leber und der Nebennierenrinde.

Nach Untersuchungen zahlreicher anderer an diese Beobachtungen anknüpfender Autoren wurde dieses System wesentlich erweitert und erhielt den Namen *reticulo-endothelialer Stoffwechselapparat*.

Es wurden jetzt die von *Goldmann* als Pyrrholzellen bezeichneten, speichernden Elemente des lockeren Bindegewebes und der adventitiellen Scheide der Gefässe, ferne

die Makrophagen der Lunge und mancherseits *(Lubarsch-Aschoff)* die Reticulumzellen der Thymusrinde hinzugerechnet [zit. nach *Boerner-Patzelt*]. Zu einer Zusammenfassung der genannten Zellarten gaben hauptsächlich drei wesentliche gemeinsame Eigenschaften Anlass; das sind:

1. die Fähigkeit dieser Zellen bei der Blutbildung im embryonalen und postembryonalen Leben und besonders auch unter pathologischen Verhältnissen eine Rolle zu spielen,

2. die Fähigkeit, in starkem Maasse zu phagocytieren,

3. die Fähigkeit, eine grosse Zahl elektronegativer kolloidaler Substanzen, auch in geringen Mengen und schwacher Konzentration injiziert, zu speichern. Diese letztere Fähigkeit wurde nun als die charakteristischste Hauptzelleistung des nun von *Aschoff* in *„reticulo-endothéliales System"* [R. E. S.] umgetauften Apparates erkannt, weswegen schon rein funktionell nach *H. Pfeiffer* von einem „Speicherzellensystem für elektronegative Kolloide" gesprochen wurde. Als speicherungsfähige Kolloide" wurden im wesentlichen Folgende erkannt:

1. die gewöhnlichen als „sauer" bezeichneten „anodischen" Vitalfarbstoffe, wie Pyrrholblau, Trypanblau, Karmin *(Ribbert, Goldmann, v. Moellendorf, Aschoff, Kiyono, Seyderhelm* u. a.].

2. Kolloidale Metallhydrosole, wie Ferrum oxydatum saccharatum, Elektroferrol, Kollargol, Auro-, Cuprokollargol, Dispargen, Goldsol *(Eppinger, Bieling* und *Isaac, F. Rosenthal* u. a.].

3. Kolloidale Produkte des intermediären Stoffwechsels. Dass auch ungefärbte saure Kolloide dem allgemeinen Verteilungsgesetz der grossen Kategorie der anodischen" Substanzen unterliegen, wurde von *W. Schulemann* als erstem gefunden. Hierher würden gehören: Lipoide und gelöstes Haemoglobin als Hauptprodukte beim Zerfall roter Blutkörperchen, ferner Cholesterin und wahrscheinlich auch *artfremde Proteine.*

4. Gröbere korpuskuläre Elemente, die den Suspensionskolloiden gleichzustellen sind: eisenhaltige und eisenfreie Pigmente, Tusche, Blutplättchen, Blutkörperchentrümmer, rote und weisse Blutkörperchen, artfremde Blutzellen und Bakterien *(de Haam, Goldmann, Seiffert, W. Rosenthal* u. a.]

Die letzten hierüber angestellten Versuche stammen von *Oeller*, der unvorbehandelte Meerschweinchen mit Hühnerblut intravenös behandelte. „Der Prozess der Hühnerbluthaftung ist nun sicher kein mechanischer, sondern im wesentlichen ein Prozess, der durch zwei aktive Leistungen des Organismus bedingt ist, durch einen *humoralen* (Agglutination) und durch einen *zellulären* Vorgang, der die Hühnerblutkörperchen in den Haftorganen sesshaft macht." Denn wir sehen neben ersteren Vorgängen eine zweite, ebenfalls der „Infektlokalisation" dienende Reaktion ablaufen, die direkt im histologischen Bilde die aktive Beteiligung des Gefässwandzellapparates zeigt. Man kann bei dieser mächtigen zellulären Reaktion des mesenchymalen Systems zwei Unterabteilungen erkennen und gesichert abtrennen *(Oeller)*, von denen die eine, wohl noch nicht sicher erforschte, sich auf rein morphologische Neubildungen von Zellen in der Richtung der grossen basophilen Lymphoidzelle bezieht, und die andere der Lokalisation des geformten Infektmaterials dient.

Geformtes Material wird entweder unter Mitwirkung von Gefässwandzellen in bestimmten Organen intravasal verklumpt und humoral aufgelöst, oder von Zellen aufgenommen und verdaut. Dieser Aufnahmeprozess geformten Materials ist *Phagocytose*.

Gelöstes Material muss, wie Farbstoffversuche zeigen, ebenfalls zellulär beseitigt werden; es wird von denselben Zellen, die geformtes Material phagocytieren, gespeichert. Die wesentlichsten histologischen Ergebnisse der beim Normaltier auftretenden Reaktion gegen Hühnerblut können nun ungefähr so charakterisiert werden:

Der Infekt haftet erst nach Überschwemmung des gesamten Organismus langsam in bestimmten Organen, namentlich in Lunge, Leber, Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark, wo die Lokalisation hauptsächlich durch einen humoralen, auf die lokale Zelltätigkeit zurückgehenden Verklumpungsprozess, andrerseits durch Phagocytose der Gefässwandzellen dieser Organe zustande kommt.

Die vielfältigen, dem reticuloendothelialen System zugeschriebenen Funktionen können meist erst bei einer aussergewöhnlichen Steigerung der Zelltätigkeit unter pathologischen Bedingungen auch morphologisch-histologisch nachgewiesen werden, was aber kaum hindert, auch auf nor-

male Tätigkeitsäusserung einen Rückschluss zu ziehen. Das R. E. S. mit dem inneren Stoffwechsel in Beziehung gebracht zu haben, ist das Verdienst *Goldmanns*, wenn auch die Beweise hierfür erst in neuester Zeit gebracht wurden. Mit der Fähigkeit der Phagocytose hängen die Beziehungen der R. E. zur Blutmauserung, zum Blutabbau resp. zum Haemoglobin- und Eisenstoffwechsel zusammen (Theorie v. *Eppinger*). Nach ihm ist die Bildung und Zerstörung der Erythrocyten das Werk eines innig ineinander arbeitenden Zellsystems, dass auf Knochenmark, Leber und Milz verteilt erscheint. Er glaubt, dass es die normale Tätigkeit der Milz sei, unter den Erythrocyten die Auswahl zu treffen, die bereit für den Untergang seien, und die Milz wieder unverändert verlassen dürfen, sodass rote Blutkörperchen, die in die rote Pulpa geraten sind, entweder eine Beute von Erythrophagen werden, oder aber wieder in die Blutbahn gelangen. Die phagocytierten Blutkörperchen und Blutkörpertrümmer werden von den Reticuloendothelien weiter verarbeitet und aus dem Haemoglobin Eisen abgespalten. Dieses frei werdende Eisen wird nur nach *Eppinger* zum Aufbau von neuem Blutfarbstoff verwandt, indem es von den Stätten des Blutunterganges (Milz, Leber) zu den Stätten der Blutbildung, dem Knochenmark, geschafft wird.

Die Milz, die nach der Bedeutung der am Blutabbau tätigen Bezirke des reticuloendothelialen Systems beim Menschen und bei den meisten Säugetieren im Vordergrund steht, kann auch als Ort der Eisenspeicherung im Organismus angesehen werden. Unter sonst gleichen Bedingungen scheidet z. B. ein Mensch, dem die Milz entfernt wurde, täglich mehr Eisen aus, als ein Gesunder *(G. Bayer)*. Kann die Milz bei einem gesteigerten Angebot von geschädigten und zu verarbeitenden Erythrocyten ihrer Aufgabe nicht mehr vollauf nachkommen, oder wird die Milz im Experiment entfernt, so treten andere Bezirke des reticuloendothelialen Systems stellvertretend ein.

Bei Ratten fand *Lepeßne* nach Milzexstirpation eine Verarbeitnng der roten Blutkörperchen in den Sternzellen der Leber, jedoch ohne Vermehrung der Letzteren. *Mac Nee* sah bei Vögeln blutabbauende Tätigkeit der Sternzellen schon normalerweise, während bei Meerschweinchen

die Exstirpation der Milz auf die Leber keinen Einfluss hatte. In der menschlichen Pathologie besitzen wir soviel Hinweise auf funktionelle Zusammengehörigkeit der Endothelien der Lebercapillaren und der Pulpazellen der Milz, dass an einen Einfluss des Milzausfalls auf den Zustand der Ersteren kaum zu zweifeln ist. *M. B. Schmidt* stellte fest, was dann häufig bestätigt gefunden wurde, dass nach der Splenektomie eine Wucherung der Kupfer'schen Sternzellen einsetzt und dadurch an vielen Stellen des Organs Herde entstehen, die die Leberbälkchen zwischen sich fassen und vielfach zum Schwund bringen: deren Zellen kommen in Form und Funktion den Pulpazellen sehr nahe, ja, können ihnen völlig gleichen. So tritt z. B. bei der Maus durch die vermehrte Funktion der Sternzellen ein weitgehender Ersatz für die exstirpierte Milz, ein, der die funktionelle Gleichheit derselben mit den Pulpazellen erkennen lässt, die sogenannte Splenisation der Leber. *M. B. Schmidt* untersuchte die Organe von zwei Fällen, denen wegen perniciöser Anaemie die Milz entfernt wurde, und die nach Monaten, resp. Jahren zur Sektion kamen. Bei der Beurteilung des Verhaltens der Sternzellen in diesen Fällen und bei dem Vergleich mit den Versuchen an Tieren, muss man im Auge behalten, dass letztere normal waren, als ihnen die Milz enfernt wurde, während bei den zwei Verstorbenen die Anaemie längere Zeit bestanden hatte und fortdauerte und wahrscheinlich schon vorher die Kupfer'schen Sternzellen in Mitleidenschaft gezogen hatte Es ist bekannt, dass diese bei Anaemie häufig Haemosiderin eingeschlossen haben und dementsprechend vergrössert sind. Es ist dabei aber nie auf die Funktion der Milz geachtet worden, sodass es sich, zumindest in diesen Fällen, nicht sagen lässt, ob die Beteiligung der Sternzellen unterstützend oder vikarierend wirkt, Ersteres hält *M. B. Schmidt* für das Wahrscheinlichere. Es war bei den Verstorbenen eine Vergrösserung der Sternzellen nachweisbar, wenn auch nicht gleichmässig, so doch in ziemlich grosser Ausdehnung; aber *nicht* eine nennenswerte Vermehrung, so wie er sie bei den Mäusen fand. Ausserdem beobachtete er eine recht verbreitete Aufnahme von Erythrocyten in Wandzellen der Leberkapillaren und Einlagerung von braunem eisenhaltigen Pigment daselbst. Dass eine Einengung des reticuloenthelialen

Systems an einer Stelle, wie sie bei Ausfall von Milzgewebe durch die Milzexstirpation zustande kommt, zu einer Vermehrung der reticuloendothelialen Zellen andernorts führt, oder zumindest andernorts einwandfrei bezügliche Reaktionen auslöst, ist auch an anderen Organen nachgewiesen.

Auch die reticuloendothelialen Elemente in den Lymphdrüsen beteiligen sich nach Splenektomie vikariierend, vornehmlich an der Erythrophagocytose (*Standenath*), ebenso die Kapillarendothelien der Lunge (*Eppinger*). *Hirschfeld* fand auch im strömenden Blute bei weissen Mäusen, Ratten und Meerschweinchen eine vikariierende Erythrophgagocytose, vorwiegend in den Monocyten, z. T. auch in den neutrophilen Leukocyten. In den Monocyten wurden teils alle Stadien der Zerstörung zeigende Erythrocyten und Erythrocythentrümmer gefunden, teils aber auch vollständig erhaltene Erythrocyten. Dieselbe Beobachtung machte *Domagk* bei Ratten. *Mayr* und *Moncorps* bestätigten dies bei splenektomierten Meerschweinchen. Dass jedoch nicht alle Milzfunktionen ersetzt werden können, zeigt, dass auch nach Einverleibung von Milzextrakt bei splenektomierten Versuchstieren eine, wenn auch herabdrückbare, Eosinophilie bestehen bleibt. Ein weiterer Beweis für die blutzerstörende Wirkung der Milz wird durch die Beeinflussbarkeit der perniciösen Anaemie gebracht Nach den neuesten Forschungen auf diesem Gebiete ist man zu der Ansicht gekommen, dass bei dieser Erkrankung eine Dysfunktion der Milz eine grosse Rolle spielt, die sich in einer Zerstörung auch noch völlig intakter Erythrocyten äussert. Wie von *Eppinger* und anderen Autoren an einer grossen Reihe von Fällen nachgewiesen wird, ist der Erfolg der Milzentfernung ein günstiger. Von meinem jetzigen Chef an der I. chirurgischen Abteilung des Rudolf Virchow-Krankenhauses Prof. Dr. *R. Müßsam*, der über ein grosses Material von Splenektomieen verfügt, liegen allein 17 Fälle von Milzexstirpation wegen perniciöser Anaemie vor. Wenn *Müßsam* auch in einer Anzahl von Fällen [Archiv für klinische Chirurgie Band 127, 1923 S. 415 437] eine weitgehende Besserung des Allgemeinbefindens und ev. noch des Blutbildes fand, so ist er mit den Gesamtergebnissen dennoch sehr unzufrieden. Er glaubt mit *Klemperer*, *Hirschfeld* und *Weinert* [gegensätzlich zu *Eppinger*], dass die Milz-

entfernung einen Reiz auf das Knochenmark ausübe und dieses zur vermehrten Bildung von roten Blutkörperchen anrege. In keinem Falle, auch in solchen, die bis zu 2 und 3 Jahren die Operation überstanden, sah er jedoch eine annähernd normale Erythrocytenzahl wieder!

Praktisch genommen hält daher *Müßsam* die Splenektomie im *günstigsten* Falle nur für *lebensverlängernd*. Aus den Blutbildern, die *Eppinger* lange Zeit hindurch fortlaufend untersuchte, lässt sich ersehen, dass aber auch die Milz für die Gestaltung des übrigen Blutbildes von grosser Bedeutung ist. Das weisse Blutbild ändert sich dergestalt, dass einige Tage nach der Operation Leukocytose (wohl eine postoperative Erscheinung) auftritt, die aber bald einer relativen Lymphocytose Platz macht, wie auch von *Weicksel* (jahrelange Blutbildkontrolle von splenektromierten Hunden und anderen) beobachtet wurde, (z. B. B. R. *Müßsam*). Bemerkenswert ist ferner ein Ansteigen der *eosinopßilen* Zellen. Die Reaktion des lymphatischen Gewebes hingegen, also des Entstehungsortes der Lymphocyten, ist eng mit dem autonomen Nervensystem verknüpft *(Beresow)*. So haben die endocrinen Drüsen, durch die besondere chemischen Substanzen in die Blutbahn befördert werden, Einfluss auf die Lymphocytose. Ihre Hormone beeinflussen das vegetative System im Sinne einer Erregung oder Hemmung. Auch diejenigen pharmakologischen Substanzen, die auf das autonome Nervensystem wirken, den Vagus lähmen oder den Sympatikus reizen, rufen im Blute eine Lymphocytose hervor. *Beresow* nimmt an, dass eine der Ursachen, die den Grad der Lymphocytose beeinflusst, die summäre Wirkung des polyglandulären Sekretes auf das autonome Nervensystem ist, das tonisiert wird und den Grad der Lymphocytose erhöht. Nehmen nun nach Ausfall hemmender Hormone der Milz diejenigen überhand, die den Tonus des autonomen Nervensystems erhöhen, so ist die Folge ein Ansteigen der Lymphocytose. Wird in diesem Falle Atropin eingespritzt, so verringert sich die Lymphocytose, Injektion von Pilocarpin ruft dann wieder Vermehrung der Leukocyten hervor. Nach Versuchen an splenektomierten Tieren kommt *Beresow* zu folgendem Schluss: der unter dem Ausfall der mit der Milz fortfallenden Hormonparalysatoren allmählich ansteigende Tonus des autonomen Nervensystems bildet den eigentlichen Bo-

den für die nach Splenektomie einsetzende Lymphocytose. Unter dem Einfluss dieser Nervenimpulse kontrahieren sich die Muskelelemente in den Kapseln der Lymphdrüsen, in deren Hilus ja Nervenfasern des Sympathikus und des autonomen Nervensystems neben den ernährenden Gefässen verlaufen, und es kommt zu einer Volumenveränderung der Drüsen. Indem sie sich zusammenziehen exprimieren sie eine grosse Menge von Lymphocyten in den Lymphstrom, was als Endresulsat eine Vermehrung der Lymphocyten zur Folge hat.

Auch die von *Frey* und *Tonietti* geschilderten Versuche geben Aufschluss über die Innervation der Milz und insbesondere über die Abhängigkeit der Lymphocytose von dem Zustand des vegetativen Nervensystems und sie kommen zu dem Ergebnis, dass die vegetative Innervation der Milz, deren Gleichgewicht u. a. bei innersekretorischen Störungen oder bei anaphylaktischen Erscheinungen gestört werden kann, für die Regulation des Lymphocytenbestandes des Organismus von grosser Bedeutung ist.

Dass Beziehungen auch zwischen Milz- und Knochenmarksfunktionen bestehen, geht aus den Veränderungen besonders des *roten* Blutbildes nach Splenektomie hervor, die *Rosenow* als Knochenmarksreizung auffasst. Diese Auffassung wird durch das Vorhandensein von Jollykörperchen gestützt. Die Befunde von *Aschoff* und seinen Mitarbeitern sprechen ebenfalls für eine Empfindlichkeitssteigerung des erythropoetischen Systems nach Milzexstirpation. *Rosenow* hat Tierversuche angestellt, um die Reaktion des Knochenmarks vor und nach der Milzexstirpation zu beobachten, und zwar vergleicht er die Wirkung eines einzelnen leukotaktischen Knochenmarksreizes. der eine rasch auftretende und rasch wieder verschwindende Leukocytose verursacht, vor und nach Entfernung der Milz an denselben Tieren. Auf Grund seiner gründlichen Versuche stellte *Rosenow* schliesslich fest, dass nach Entfernung der Milz das leukomyeloische System intensiver auf einen Knochenmarksreiz reagiert und schliesst daraus, dass die normale Milz die Funktion des Knochenmarks im Sinne einer Hemmung reguliert, und zwar durch *Hormone;* diese Ansicht, die auch die Theorie von *Schultze* (s. u.) bestätigt, wird heute ziemlich allgemein anerkannt. Einen praktischen Beweis erbrachte *R. Müssam,* der nach einem erstmaligen Versuch von *Katznelson* in einem Fall von Thrombopenie — ein

Krankheitsbild, dass auf einer Störung der Knochenmarksfunktion zurückzuführen ist — die Splenektomie ausführte. Der Erfolg war ein rapides Ansteigen sowohl der Erythrocyten als auch Thrombocyten, und die noch nach Jahren untersuchte Patientin fühlte sich stets wohl und konnte auch objektiv als gesund befunden werden. — Auf ähnliche Weise dürfte sich wohl auch die nach Splenektomie auftretende Eosinophilie erklären lassen *(Mayr, Moncorps, Ablass)*. Was den Entstehungsort dieser Zellen betrifft, so lässt sich eine einwandfreie Genese nur für das Knochenmark, wo Eosinophylocyten und Mitosen gefunden werden, feststellen. Eine Histiogenese wie sie im Hinblick auf die oft massenhafte Ansammlung eosinophiler Zellen bei Dermatosen im Gewebe und beim Asthma bronchiale in der Lunge angenommen werden könnte, wird heute u. a. mit *Nägeli* abgelehnt. Solche Anhäufung eosinophiler Zellen im Gewebe findet sich selten, ohne dass nicht auch gleichzeitig eine Bluteosinophilie vorhanden wäre. Wenn nun das Knochenmark als einzige Bildungsstätte der eosinophilen Zellen angesehen wird, so lässt sich die nach Splenektomie auftretende Eosinophilie zwanglos auch durch die mit der Milz wegfallenden Hormone, die den hemmenden Einfluss auf die Knochenmarksfunktion haben, erklären *(Schultze)*. Ebenfalls ist damit die Beobachtung in Einklang zu bringen, dass bei den Blutbildern, die *Eppinger* als typisch für perniciöse Anaemie darstellt, die Eosiniphilie auffallend gering ist. Nach Splenektomie war in allen Fällen ein deutliches Ansteigen der Eosinophilie ersichtlich. Wenn also bei der Perniciosa ein Dys- bezw. eine Hyperfunktion der Milz (s. o.) eine Rolle spielen soll, so wäre es ganz erklärlich, dass die dann reichlicher erzeugten Hormone die Eosinophilie herabdrückten und dass nach ihrem Wegfall höhere Werte resultierten.

In solcher Weise wird aber das Blutbild durch die Funktionen der Milz, wie überhaupt des reticuloendothelialen Systems beeinflusst, das auch auf Fett-, Cholesterin-, Eiweiss-, Kohlehydrat- und Wasserstoffwechsel einen bedeutenden Einfluss ausübt *(Standenath)*.

Uns sollen noch wichtige Funktionen der Reticuloendothelien interessieren, die eine grosse Rolle bei *Abwehrvorgängen* von bestimmten Infekten und bei Anaphylaxie- und Immunitätsvorgängen spielen.

Als Schutzvorrichtung des Körpers muss man die phagocytären Eigenschaften der Reticuloendothelien betrachten, die ja auch beim Abbau von Erythrocyten eine wesentliche Rolle spielten. Die Phagocytose der Reticuloendothelien scheint die „Fresstätigkeit" der polynucleären Leukocyten bei weitem zu übertreffen. Die phagocytäre Tätigkeit gegen Bakterien kommt vorwiegend bei chronischen Infekten zum Ausdruck. Dies beweisen die bazillenhaltigen Makrophagen in tuberkulösen, leprösen und skleromatösen Granulationen. Aber auch Protozoen werden von den Histiocyten phagocytiert. So die Tropikaparasiten in den Endothelien der Milz und Leber *(Jaskel* und *Millar)*, oder die Leismania Donovani in den Endothelien von Milz, Leber und Knochenmark, und Leishmania tropica in den grossen mononucleären Zellen, in denen aber der Leishmaniaparasit nicht zugrunde geht, sondern sich lebhaft vermehrt. Hinsichtlich des Menschen hatte schon *Aschoff* auf die endotheliale Reizung hingewiesen, die in Milz und Leber beim Fleckfieber nachweisbar ist. Bei dem experimentell beim Meerschweinchen erzeugten Fleckfieber fand man in einem Teil der starkgeschwellten Sternzellen vielfach Erythrocyten und Leukocyten in den verschiedenen Verdauungsstadien; ebenfalls Blutplättchen, in einem anderen Teil stark vergrösserter Endothelzellen – häufig losgelöst von der Wand in den Kapillaren steckend — finden sich grosse Mengen von Rickettsia Prowazeki. Auch ein zweiter Faktor der Abwehrvorvorrichtung des Körpers, nämlich die Bildung von Antikörpern daselbst, ist in letzter Zeit wieder vielfach der Gegenstand von Forschungen gewesen.

Schon ältere Beobachtungen von *Canfacuzene, R. Pfeiffer* und *Marx*, von *Emden, Jaffa, Dreyer* und *Walker* u. a. massen der Milz, den Lymphdrüsen und dem Knochenmark bei der Bildung von Agglutininen eine grosse Bedeutung bei. Auch die Versuche mit Milzexstirpation erwiesen für dieses Organ eine wichtige Rolle bei der Bildung von Haemoglobinen, Agglutininen und Praecipitinen *(Weiss* und *Stern, Russ* und *Kirschner, Standenath)*. Schädigung der lymphoiden Organe durch Röntgenstrahlen ergaben nach *Benjamin* und *Sluka* ein Ausbleiben der Präzipitinbildung beim Kaninchen und *B. Busson* gelang es, durch Schädigung von Lymphdrüsen durch Röntgen-

strahlen und Benzolinjektionen die Resistenz von Meerschweinchen gegen Diphterietoxine herabzusetzen. Schon diese Befunde ergeben, dass Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark, die wesentlichsten Teile des reticuloendothelialen Systems, in bedeutendem Ausmass an der Bildung gewisser Immunkörper beteiligt sind *(Standenath)*, eine Anschauung, der allerdings noch andere, wie der von *Frankel* [s. u.] entgegenstehen. *Bieling* und *Isaac* fanden bei Stapelungsversuchen, dass die imunisatorische Behandlung mit Hammelblutkörperchen bei der Maus nach Milzexstirpation und gleichzeitiger Eisen-„Blokade" des zurückbleibenden reticuendothelialen Systems nicht mehr zur Bildung spezifischer Haemolisyne und Haemagglutinine auf Injektion von Typhusbazillen führte; ebenso fand *Siegmund* die Bildung dieser Immunprodukte bei hochgespeicherten Kaninchen, denen ausserdem die Milz entfernt worden war, herabgesetzt oder ganz gehemmt. Das Ausbleiben dieser Art von Antikörpern bei „blockiertem" Endothelsystem ist ihnen ein Beweis dafür, das die zur Antikörperbildung führenden biologischen Vorgänge sich zum wesentlichen Teile am reticuloendothelialen System abspielen. Agglutinine und Haemolysine erscheinen ihnen als Sekretionsprodukte der Reticuloendothelien. Andere Untersuchungen an Tieren und Menschen haben gezeigt, dass alle Zustandsänderungen des reticuloendothelialen Systems von massgebendem Einfluss auf den Ablauf von Infektionen sind, wobei Steigerungen und Lähmungen der humoralen und zellulären Abwehrreaktionen feststellbar sind. *Siegmund* vertritt die Ansicht, „dass jedes nur zur Antikörperbildung führende Antigen am Reticuloendothel angreift" Aber nicht nur bei Infekten, sondern auch bei anderen Krankheitsprozessen *(W. F. Petersen & Pfeiffer)* konnten beim Kaninchen und Meerschweinchen nach Lipoidspeicherungen gute Schutzwirkungen erzielt werden. Der von *H. Pfeiffer* und *Standenath* aber nur unter gewissen Voraussetzungen gefundene Schutz nach einer vorausgehenden Eisenzuckerstapelung der Maus gegen eine nachfolgende Trypsinvergiftung weist auf die Bedeutung des reticuloendothelialen Systems auch für Abwehrvorgänge bei einer Überschwemmung des Organismus mit Fermenten hin.

Aus den vorstehenden Betrachtungen geht die grosse

Bedeutung hervor, die dem reticuloendothelialen System, in besonderem Falle der Milz, bei jeglichen Arten von Infekten für die Schutz- und Heilwirkungen zukommt, resp. welche Rolle der Ausfall eines der Organe des reticuloendothelialen Systems spielen kann. So haben wir noch eine wichtige Funktion der Milz, resp. des R. E. S. zu betrachten, nämlich die bei anaphylaktischen Erscheinungen.

Dass Beziehungen zwischen Anaphylaxie und Milz bestehen, gilt heute als so gut wie feststehend. Man wurde zuerst durch die Beobachtungen darauf gelenkt, dass sich bei entmilzten Tieren gar keine, oder nur abgeschwächte anaphylaktische Shockerscheinungen zeigten. Dass diesen Beobachtungen häufig andere Meinungen entgegentraten, hängt mit der Frage nach dem Entstehungsort und Material der Antikörper zusammen, über welche unter den Immunitätsforschern keine Einigkeit herrscht. Da die Entstehung der Antikörper sich an die Einverleibung artfremder Substanzen, tierischer, pflanzlicher oder bakterieller Natur anschliesst, so lag es nahe, eine direkte genetische Beziehung zwischen ihnen und ihren Antigenen anzunehmen und sich vorzustellen, dass der Organismus in irgend einer Weise befähigt sei, die letzteren direkt in die entsprechenden Antikörper umzuwandeln. Fraglich erscheint eben hier nur der Umstand, dass bei einfacher Umwandlung eine bestimmte Menge Antigen die gleiche Menge Antikörper hervorrufen musste. Abgesehen von den widerlegenden Befunden von *Knorr, Friedberger* und *Dorner,* verliert diese Hypothese auch viel an Wahrscheinlichkeit, wenn wir bedenken, dass Menchen, die z. B. einen Typhus überstanden haben, Monate und selbst Jahre hindurch in ihrem Blutserum Agglutinine und Bakteriolysine führen können, obwohl durch Harn und andere Sekrete ständig Mengen dieser Substanzen ausgeschieden werden.

Man hat daher in letzter Zeit diese genannte Anschauung fasst völlig verlassen und sich einer befriedigenderen Hypothese zugewandt, die die Antikörper nicht als Umwandlungsprodukte der Antigene betrachtet, sondern als abgestossene Zellprodukte und Sekrete, die unter der Einwirkung verarbeiteter fremdartiger und reizender Substanzen abgesondert werden. Da diese Sekretion der betreffenden Zellgebiete, wie andere Reizerscheinungen noch lange

andauern kann, nachdem die auslösenden Antigene bereits im Stoffwechsel zerstört worden sind, oder den Körper verlassen haben, so ergibt sich die Differenz eines Mengenverhältnisses, wie es der Umwandlungstheorie entsprechend wäre, von selbst.

So suchten *Deutsch* und *Metschnikoff* festzustellen, ob auch splenektomierte Tiere imstande seien, Antikörper zu bilden. Sie fanden bei ihren Versuchen, dass Meerschweinchen, denen die Milz vor längerer Zeit entfernt worden war, genau so auf Einspritzung von Bact. typhi reagierten und ebenso viele Schutzstoffe produzierten, wie normale Kontrolltiere; woraus man ableiten musste, dass die Milz unmöglich die einzige Bildungssättte der Antikörper sein kann. Dass der Milz aber doch eine bestimmte Rolle bei der Entstehung der Antikörper zukommen muss, geht aus einer weiteren Reihe von Experimenten hervor, bei denen *Deutsch* die Milzexstirpation nicht vor der Einspritzung der Bakterien vornahm, sondern erst 4—5 Tage später. In diesem Fall zeigte sich die Bildung der Schutzstoffe nicht unerheblich beeinträchtigt.

Andere Autoren (*Pfeiffer* und *Marx* zit. nach *Podeßl*) gingen in ihren Versuchen von der Annahme aus, dass die Abgabe der Antikörper an das Blut nicht in derselben Zeit vor sich gehe, wie ihre Bildung am Entstehungsort, und dass es daher an dieser Stelle zu einer zeitweisen Anhäufung der Antikörper kommen müsse. Ihre Versuche ergaben, dass nach Impfung mit abgetöteten Choleravibrionen in der Milz schon nach 24 Stunden die ersten Anfänge der Antikörperproduktion nachzuweisen waren, zu einer Zeit, wo das Serum noch ganz unwirksam gefunden wurde. Nach 2—3 Tagen erwies sich die Milz als ungefähr siebenmal wirksamer als das Serum, nach einer weiteren Reihe von Tagen begann der Titer der Milz unter den des Serums zu sinken. Weitere Versuche zeigten, dass diese Ergebnisse sich nicht nur auf die Choleraschutzstoffe beschränkten, sondern auch für andere Krankheitserreger, wie Typhusbazillen, Pneumokokken, sowie auch für andere Arten von Antikörpern Geltung haben. Es besteht somit aller Grund, in Organen des reticuloendothelialen Systems, Lymphdrüsen, Knochenmark und besonders Milz, Organe erster

Ordnung für die Bildung der bakteriolytischen und komplementbindenden Antikörper zu sehen.

Weniger klar nun aber ist, *welcher Art* die Beziehungen zwischen Milz und Anaphylaxie sind. *Schittenhelm* und *Erhardt* haben beobachtet, dass bei Splenektomie der anaphylaktische Shock ausbleibt, wenn die Entmilzung zwischen dem 7. Tag vor und dem 18. Tag nach der sensibilisierenden Injektion vorgenommen wird. Diese beiden Autoren fanden bei einem splenektromierten Kaninchen den anaphylaktischen Shock länger hinausgezogen und einen späteren Exitus, als bei normalen Tieren.

Exakte Aufschlüsse können aus diesen Versuchen auch nicht entnommen werden. Um die Frage nach den Beziehungen zwischen Milz und Anaphylaxie und danach, wie weit die Milz an Auslösung des anaphylaktischen Shocks beteiligt ist, weiter zu klären, machte *Podesti* den Versuch, durch Applikation von eiweisfreiem Milzsaft während des praeanaphylaktischen Stadiums den anaphylaktischen Shock zu verhindern, resp. abzuschwächen, und es zeigte sich auch, dass die so mit Milzsaft vorbehandelten Tiere bedeutend geringere Shockgrössen aufwiesen, als die gewöhnlichen, anaphylaktisch gemachten Kontrolltiere.

Wir haben nun versucht, für diese Beziehungen zwischen Milz und Anaphylaxie ein anatomisches Substrat zu finden, indem wir Organe bestimmt vorbehandelter Tiere auf eventuelle Zellveränderung untersuchten, denn sowohl beim anaphylaktischen Shock, als auch nach Splenektomie haben wir Hypereosinophilie als stetiges Symptom.

Bevor wir aber auf unsere Versuche und deren Ergebnisse des Näheren eingehen, wollen wir noch kurz die Arbeitsmethoden betrachten, die im wesentlichen bisher zum Studium des reticuloendothelialen Systems verwandt wurden.

Der Versuch der Funktionsausschaltung reticuloendothelialer Zellen stand im Mittelpunkt des Interesses, besonders deshalb, weil man durch die eventuelle Ausschaltung der Speicherzellen zu entscheiden versucht hat, ob diese für die ihnen zugeschriebenen Funktionen eine Bedeutung haben oder nicht. Man trug hierbei der Milz als einem der wichtigsten Hauptbestandteile des R. E. S. natürlich besonders Rechnung.

Auf die Frage der Milzexstirpation waren wir oben schon eingegangen. Sichergestellt ist *(Schittenhelm)*, dass

eine Einengung des R. E. S., wie sie durch den Ausfall von Milzgewebe oder durch Splenektomie zustande kommt, zu einer Vermehrung der reticuloendothelialen Zellen andernorts führt. Die zelluläre Reaktion hat defensiven Charakter im Sinne *Aschoffs* und ist gewissermassen eine Abwehrreaktion des Organismus gegen parenteral wirkende Schädigungen der verschiedensten Art.

Auch die Ergebnisse von Milzexstirpationsversuchen an weissen Mäusen *(M. B. Schmidt)*, Ratten *(Lepehne)*, Vögeln und Meerschweinchen *(Mac Nee)* haben wir schon erwähnt, desgleichen die Versuche *Rosenows* über den Einfluss der Milz auf die Reaktionsfähigkeit des Knochenmarks.

Eine der noch umstrittendsten Fragen um die Funktionsschaltung der reticuloendothelialen Zellen ist die der *„Blockade"*.

Der Begriff der „Blockade" *(Aschoff, Lepehne, Eppinger, Bieling, Isaac)* wurde geschaffen im Verlauf der Untersuchungen über den Ort der Gallenfarbstoffbildung und die Entstehung des haemolytischen Ikterus. Während die genannten Autoren eine weitgehende funktionelle Ausschaltung der Reticuloendothelien erzielt zu haben glaubten, hat schon *Lubarsch* die Möglichkeit einer auch nur teilweisen funktionellen Ausschaltung prinzipiell bestritten *(Standenath)*. Auch im weiteren Verlauf der Stapelungsversuche hat sich herausgestellt, dass eine „Blockade" nicht selbstverständliche Folge einer auch massenhaften Speicherung zu sein braucht.

Die „Blockade" als Folge einer Speicherung muss von verschiedenen Gesichtspunkten aus betrachtet werden: einmal ist die für die Versuche ausgewählte Tierart von grosser Wichtigkeit; denn es spricht manches dafür, dass schon physiologisch die Funktionsbreite der Reticuloendothelien bei verschiedenen Tierklassen verschieden ist, sodass die für eine bestimmte Tierart erhobenen Befunde nicht ohne weiteres auf andere Arten zu übertragen sind.

Dann spielen die verschiedenen, zur Stappelung benutzten Kolloide eine grosse Rolle, da diese nicht alle die gleichen Eigenschaften haben und nicht gleichmässig verteilt und gespeichert werden. Bei Berücksichtigung dieser beiden Punkte muss die „Blockade"-Frage an Hand der einzelnen den Reticuloendothelien zugeschriebenen Funktionen studiert werden, die nicht gleichmässig durch ein und denselben Speicherungsmodus betroffen zu werden scheinen.

Zunächst suchte man die „Blockade"-Frage zu entscheiden, indem man untersuchte, ob durch die Speicherung eines elektronegativen Kolloides ein zweites nachgespritztes, leicht vom ersten unterscheidbares in denselben Zellen gestapelt wird. Die jüngsten Arbeiten von *Siegmund, Seifert, Boerner-Patzelt, Gaza, Petroff* und *Kuczynsky* haben dann eindeutig erwiesen, dass eine noch so umfangreiche Speicherung der Reticuloendothelien mit kolloidalen Teilchen durchaus nicht eine wesentliche Herabsetzung des weiteren Stapelungsvermögens nach sich zieht; im Gegenteil konnte gezeigt werden, dass eine vorausgehende Stapelung infolge der Vergrösserung der Oberfläche günstigere Bedingungen schafft für die nachfolgende Aufnahme anderer korpuskulärer Elemente.

Mit Ausnahme der Befunde von *Nissen* und *Strasser* die so gut wie keine Doppel- oder Mehrspeicherung nachweisen konnten, sprechen die meisten Versuchsergebnisse dafür, dass eine wirkliche „Blockierung" der Reticuloendothelien hinsichtlich der Funktion der Speicherfähigkeit nacheinander injizierter kolloidaler Substanzen *nicht* angenommen werden kann *(Standenath)*. Auch *Seifert* kommt auf Grund seiner Versuche, bei denen er die höchsten Ansprüche auf das phagocytäre Vermögen des R. E. S. stellt, zu dem Ergebnis, dass es keine „Blockade" des R. E. S. gibt; er nimmt eine praktisch unbegrenzte Kapazität und Ponyvalenz der Reticuloendothelien an, eine Grenze dürfte diese Fähigkeit erst in einer toxischen Schädigung dieser Zellen finden.

Was die Phagocytosefähigkeit gegenüber Bakterien betrifft, die ja ebenfalls eine Speicherung elektronegativer Suspensionskolloide gleichkommt, so ist diese nach den Angaben von *Oeller, Seifert* und *Siegmund* nach vorheriger Beladung des R. E. S. mit kolloidalen Substanzen gefördert.

Noch widersprechendere Befunde als in dieser Frage ergaben sich bei den Versuchen über die Stärke der *Immunkörperbildung* nach vorausgegangener Stapelung mit Tusche, Eisenzucker oder Karmin, die ja ebenfalls als ein Ausdruck für die Funktion der Reticuloendothelien angesehen wird. *Siegmund* fand bei milzlosen hochgespeicherten Kaninchen (zit. nach *Standenath*) keine oder nur sehr geringe Haemolysin- und Haemagglutininbildung, *Bieling* und *Isaac* bei milzlosen mit Eisenzucker gespeicherten Mäusen keine Haemolysinbildung auf Hammelblutkörperchen, keine Agglutinin-

bildung auf Injektion von Typhusbazillen. *Rosenthal* und *Fischer* dagegen an milzlosen mit Eisen hochgespeicherten Kaninchen *keine Abschwächung* der Haemolysinbildung, eher eine gesteigerte Produktion. *Rosenthal, Moses* und *Petzal* an milzlosen und mit Eisenzucker gestapelten Kaninchen kein Zurückbleiben in der Haemagglutininbildung, eher eine Zunahme des Agglutininspiegels gegen menschliche Erythrocyten und Typhusbazillen.

Kurz zu erwähnen sind auch noch Versuche mit intravitaler Farbstoffspeicherung, deren Berichte vor allen *Schittenhelm* und *Erhardt* zu danken sind. Diese besonders mit Karmin und chinesischer Tusche angestellten Versuche ergeben bei sensibilisierten Tieren eine schnellere und gleichmässigere Verteilung der Monocyten im strömenden Blut und ein gleichmässigeres, sich steigerndes Auftreten gespeicherter Monocyten gegenüber den normalen Tieren. Später konnten auch gespeicherte Endothelzellen im Blut gefunden werden. Im reticuloendothelialen Gewebe, bes. in der Lunge war eine intensivere Speicherung zu finden. Die Sensibilisierung schien also die Aufnahmefunktion der phagocytierenden Zellverbände zu erhöhen. Wurden die Tiere splenektomiert, so waren auch die Vorgänge noch gesteigert.

Auch der anaphylaktische Shock wird durch die Vitalspeicherung beeinflusst, hier ist ebenfalls die Beeinflussung bei splenektomierten Tieren eine deutlichere. Bei etwa der Hälfte der Versuchstiere blieb der anaphylaktische Shock aus. Am deutlichsten konnte dies bei Kaninchen nachgewiesen werden; bei Meerschweinchen gelang der Versuch nur bei intraperitoneal vorgenommener Speicherung, bei Hunden war der Erfolg unsicher.

Uber die parenterale Abwehr eines haematogen eingeführten Infektes hat *Oeller* in letzter Zeit ausführliche Versuche veröffentlicht, die oben schon kurz gestreift wurden. Da sich seinen ersten Versuchen am bakterieninjizierten Tier sehr viele Beurteilungsschwierigkeiten in den Weg stellten. — so gab es mit grösster Schnelligkeit und grösster Regelmässigkeit entzündliche Reaktionen allgemeiner Art am Gefässwandzellapparat, oder es störte andererseits die nicht unerhebliche Vermehrungstendenz der Keime die Übersichtlichkeit der Befunde — so stellte dann *Oeller* seine Versuche bei unvorbehandelten, immunisierten und geschädigten Tieren

mit der Injektion von *Hühnerblut* an und ist im Prinzip zu denselben Resultaten wie den Versuchen mit Bakterieninjektionen gelangt. Es eigneten sich zu diesen Versuchen am besten Meerschweinchen, da diese wie auch sonst bei Immunitätsversuchen, die ausgesprochensten und regelmässigsten Befunde geben.

Die intravenöse Injektion von 0,5 ccm suspendierten Hühnerblutes wird von *unvorbehandelten* Meerschweinchen im Gegensatz zu immunisierten oder geschädigten Tieren sehr gut vertragen. Laufende Leukocytenzählung des peripheren Blutes lassen nach anfänglicher erheblicher Leukopenie, die vor allem die Granulocyten betrifft, später eine Leukocytose erkennen, die durchschnittlich nach 40—60 Minuten als Mononucleose einhergeht. Die initiale Leukopenie wird durch die histologische Untersuchung der Organe erklärlich, die zeigt, dass zahlreiches weisses Zellmaterial sehr schnell nach der intravenösen Injektion zugrundegeht. Es lässt sich bei den meisten mit Hühnerblut behandelten Normaltieren in der Schnittpräparatuntersuchung nachweisen, dass schon etwa 5 Minuten nach der Injektion beginnend, vor allem die polynucleären Leukocyten, doch auch andere weisse Blutzellen reichlich zugrunde gehen; ihre Trümmer und pyknotischen Kerne werden schon in den ersten Stadien (5 und 10 Minuten) hauptsächlich in der Milz, doch auch in der Leber und in den Lymphdrüsen, seltener im Knochenmark abgelagert. Hier zerfallen sie weiterhin, eventuell zu mehreren miteinander verklumpt und an Gefässwandzellen dicht angelagert, autolytisch, oder werden, besonders deutlich in der Milz von Reticulumzellen zur intrazellulären Verdauung aufgenommen.

Tötet man die injizierten Tiere 3 und 5 Minuten nach der Injektion, so findet man praktisch den ganzen Tierkörper überschwemmt mit einzeln liegenden Blutkörperchen. Doch schon in diesem Stadium trifft man in den Lungen, in Leber und Milz besonders reichlich Fremdmaterial. Im 7 Minuten-Stadium macht sich aber nun eine weitere Häufungstendenz in der Leber und Milz geltend. Im späteren Stadium finden wir dann die Lungen fast frei von geformtem Fremdmaterial oder geformtbleibenden Resten dessen — es läuft also durch die Lungen glatt hindurch, ohne Haftung zu finden — dagegen finden wir es spätestens vom 15 Minuten-Stadium an in Leber und Milz deponiert, in geringerem Grade auch in

Lymphdrüsen und Knochenmark. Einerseits kommt nun, individuell allerdings stark variabel, ein humoraler Prozess in Gang, der die tadellos erhaltenen, in den Anfangsstadien völlig einzeln liegenden fremden roten Blutkörperchen zum Teil zur intravasalen Verklumpung bringt. Besonders in der Leber wird das in den Kapillaren liegende Fremdblut etwa vom 10—15 Minuten-Stadium an zu kleinen, aus 3—4 Blutkörperchen bestehende Häufchen zusammengeballt, und in der Milz, wo das Fremdmaterial hauptsächlich in den peripheren Follikelabschnitten anfangs einzeln zwischen den Reticulummaschen angelagert ist, beobachtet man dieselben Vorgänge. Auch in den Milzsinus, wohin die fremden Erythrocyten von 15—20 Minuten-Stadium gelangen, kann man Andeutung von Verklumpung beobachten.

Neben diesen humoralen Vorgängen sieht man, wie oben schon erwähnt, eine zweite, ebenfalls der „Infekt"-Lokalisation dienende Reaktion ablaufen, die direkt im histologischen Bilde die aktive Beteiligung des Gefässwandzellapparates zeigt. Man kann bei dieser mächtigen zellulären Reaktion des mesenchymalen Systems zwei Unterabteilungen erkennen und gesichert abtrennen, von denen die eine der Lokalisation des geformten Infektmaterials dient. Ein sehr grosser Teil des injizierten Hühnerblutes wird auf dem Wege der Phagocytose durch Gefässwandzellen in Milz und Leber lokalisiert. Nach *Oeller* sind diese Beobachtungen besonders wichtig: 1. im Organismus des normalen Meerschweinchens verläuft die Phagocytose des intravenös zugeführten Vogelblutes ziemlich langsam und spielt sich nur in ganz bestimmten Organen, namentlich in Leber und Milz, z. T. auch in den Lymphdrüsen, dem follikulären Apparaten des Darms und im Knochenmark ab. 2. Die phagocytierenden Gefässwandzellen, die ein, gelegentlich auch mehrere fremde rote Blutkörperchen phagocytiert haben, bleiben trotz aller Formentstellung als Gefässwandzellen kenntlich. Sie erledigen häufig, namentlich in der Leber an Ort und Stelle, ohne in grösserer Menge abgestossen zu werden, die übernommene Aufgabe der intrazellulären Verdauung der Beute. Sie sind und bleiben Markophagen im Sinne *Metschnikoffs*.

Die intrazelluläre und die extrazelluläre Zerstörung des Fremdblutes, die eine echte Haemolyse darstellt, setzt

im wesentlichen erst nach 20—30 Minuten ein, wo man zahlreiche, in sichtlicher Auflösung begriffene Hühnererythrocyten findet. Im 60 Minuten-Stadium ist die Haemolyse, wie die Abnahme des bis dahin dunkelblau-roten Milztumors schon makroskopisch vermuten lässt, histologisch schon sehr weit fortgeschritten. Sie geht in der Milz im allgemeinen etwas schneller vor sich als in der Leber, denn in der Milz ist schon nach etwa 2 Stunden der übergrosse Teil des Fremdblutes durch intrazelluläre, zum Teil auch durch extrazelluläre Verdauung beseitigt, nach 4 Stunden findet man höchstens noch geringe Reste, während man in der Leber noch nach 6 Stunden reichlich, hauptsächlich intrazellulär gelegenes Fremdblut antrifft. Selbst nach 20 Stunden liegen in einzelnen Leberkapillarendothelien noch einige Haemoglobin- oder Kernreste. Ob man diese fast regelmässig bei verschiedenen Versuchstiersätzen zu beobachtenden zeitlichen Differenzen in der Zerstörung des Fremdblutes in Leber und Milz unbedingt auf eine funktionelle Mehrleistung der Reticulumzellen der Milz beziehen darf, kann von *Oeller* nicht mit Sicherheit angegeben werden.

Neben dieser ersten endothelial-adventitiellen Zellreaktion, die nachweislich der Lokalisation des intravenös zugeführten geformten Fremdmaterials dient, läuft parallel eine zweite, in bestimmten Versuchsstadien ausserordentlich mächtige Reaktion des Gefässwandapparates, auf die hier nur kurz in ihren Versuchsergebnissen eingegangen werden soll. Diese Gefässwandzellreaktion allgemeiner Art, die besonders stark in den Lungen, in Milz und im Knochenmark ausgesprochen ist, lässt sich auf dem Höhepunkt ihrer Entwicklung, etwa im 60 Minuten-Stadium charakterisieren durch eine lymphoidplasmazelluläre Umstellung der in grossen Massen vom 10 Minuten-Stadium an schnell neugebildeten adventitiell reticulären Zellen und durch eine nicht unerhebliche, etwa in der 2.—6. Versuchsstunde zur Desquamation führende Wucherung des Endothels. Hauptsächlich die adventitielle Reaktion liefert in zahlreichen Organen Zellen verschiedener Differenzierung, besonders lymphozytäre Elemente, echte Plasmazellen, zum Teil auch Granulocyten. Ein grosser Teil der in Aktion getretenen Zellen ist aber nach vorübergehender Herausdifferenzierung" bis zur grossen stark basophilen Lymphoidzelle der

Rückbildung zur Ausgangsform fähig. Das Wesentliche dieser allgemeinen Gefässwandzellreaktion ist beim Normal-Hühnerbluttier die lymphoidzellig-plasmazelluläre Reaktion, die die spezifische „Differenzierungs-Tendenz" zum Lymphocyten zeigt.

Weitere Versuche, wie sie über den Reaktionstyp andersartiger als normalbedingter intravenös mit Hühnerblut behandelter Tiere zum Vergleich für das Studium der Reaktionsweise des R.E.S unbedingt erforderlich sind, liegen vorläufig nicht vor.

Was nun die Untersuchungen über Beziehungen des R. E. S. zu anaphylaktischen und allergischen Zuständen angeht, so sollen noch zwei in allerneuester Zeit veröffentlichte Versuchsberichte kurz besprochen werden, die auch wegen ihrer zum Teil starken Aehnlichkeit mit unseren Versuchsergebnissen von besonderem Interesse sein dürften.

So vor allem die von *E. Fränkel*, der es sich zur Aufgabe gemacht hat, experimentelle Untersuchungen darüber anzustellen, wie im akuten und protrahierten Shock des Meerschweinchens und Kaninchens bei der Eiweissreinjektion *ohne* Shockerscheinungen bei sensibilisierten Tieren und bei parentelarer Erstinjektion dieser Tiere Refraktometerwert und Wasser-Kochsalzhaushalt in verschiedenen Gefässgebieten sich verhielten, welchen Einfluss die zeitliche Entwicklung des Reaktionsablaufes hatte; wie die Wahl der Injektionsstelle auf die Reaktion einwirkte, wie die Erscheinungen bei der Unterbindung der zur Leber führenden Gefässe [Vena portae und Art. hepatica] abliefen und schliesslich, welche Zusammenhänge sich zwischen diesen Vorgängen und den morphologischen Veränderungen des Blutes und der verschiedenen Organe etc. finden liessen. Bei den z. T. an Meerschweinchen, z. T. an Kaninchen angestellten Versuchen kam es besonders auch darauf an, über die Rolle der Leber im Shock und bei der Eiweissinjektion eine Klärung zu erhalten. Da nun durch Untersuchungen von *Manwaring* erwiesen ist, dass bei Meerschweinchen im akuten Shock die Lunge, beim subakuten die Leber mehr im Vordergrund steht, so wurde bei den Versuchen der subakute Shock vorgezogen. Um die Rolle der Leber im Shock genauer zu untersuchen, wurde ferner in einer Anzahl von Versuchen durch Unterbindung der

der zur Leber führenden Gefässe, Vena portae und Arteria hepatica, vor Injektion das injizierte Eiweiss nach Möglichkeit der Leber ferngehalten, in einer anderen Anzahl von Versuchen durch Injektion in die Vena portae das artfremde Eiweis primär der Leber einverleibt.

Auf Grund seiner Versuchungsergebnisse und der Betrachtungsweise vom physikalisch-chemischen Standpunkte aus, kann sich *Fränkel* nicht mehr der Ansicht anschliessen, die der Leber und dem R. E. S. die selbstständige Stellung bei Immunitätsvorgängen und Shockwirkungen einräumen; für ebenso unrichtig hält er es, dem *Parenchym* allein die gleiche Eigenschaft einzuräumen. Vielmehr glaubt er im Sinne der alten Ehrlichschen Auffassung, *dass allen Körperzellen „die Bildung von sessilen Rezeptoren zu eigen ist, und dass auch dies nur einen Ausschnitt des Gesamtgeschehens am lebenden Eiweiss des Organismus bedeutet."* Dass beim Meerschweinchen gerade die Lunge das Shockorgan darstellt, glaubt *Fränkel* darauf zurückzuführen, dass bei der üblichen Reinjektion in die Vena jugularis der kleine Kreislauf besonders viel Antigen zur Lunge führt. Aendert man die Versuchsanordnung und injiziert das Antigen in die Vena portae, so sieht man besonders starke Veränderungen, *trübe Schwellung*, perivaskuläre *Nekrosen* und *Eosinophilie* in der Leber.

Auch wir fanden bei unseren Untersuchungen zahlreiche ähnliche Bilder, wie sie die von *Fränkel* gezeigten Mikrophotogramme wiedergeben, doch injizierten wir das Antigen in die Vena jugularis und fanden (s. Protokolle) trübe Schwellung, Nekrose und Eosinophilie nahezu gleichmässig verteilt, sowohl in der Lunge, als auch in der Leber und anderen Organen des R. E. S. Aus technischen Gründen ist es leider nicht möglich, mehrere Befunde davon bildlich wiederzugeben (siehe besonders Abb. 1. u. Abb. 4.)

Neben den schon erwähnten bekannten und zahlreich gefundenen pathologisch-anatomischen und pathologisch-physiologischen Veränderungen auf parenterale Einverleibung von artfremdem Eiweiss, wie z. B. Leukopenie *(Arloing, F. et L. Langeron, Weicksel* u. a.) Eosinophilie, *(Schlecht, Mayr, Moncorps)* anaphylaktischer Temperatursturz *(Pfeiffer)* kommt *Fränkel* zu ungefähr folgenden Ergebnissen:

Bei parenteraler Einverleibung (intravenöse Injektion) von artfremdem Eiweiss kommt es zu mehr oder weniger starken Schwankungen des Serumrefraktometerwertes, des Na Cl-Gehaltes, des Haemoglobingehaltes, der Erythrocytenzahl, der Leukocytenzahl und des Blutbildes. Am deutlichsten sind diese Schwankungen in verschiedenen Gefässabschnitten, wenn die Tiere vorher mit der gleichen Eiweissart vorbehandelt (sensibilisiert) waren, und besonders, wenn es zum anaphylaktischen Shock kommt, speziell bei Tieren, die im akuten Shock starben, fand er trübe Schwellung des Leber- und Nierenparenchyms, *wohl als Folge von Aenderungen im Quellungszustande der Zelle.* Dann sah er perivaskuläre Nekroseherde in der Leber und in deren Umgebung, sowie an anderen Stellen perivaskuläre Infiltration, insbesondere mit eosinophilen Leukocyten (s. auch unsere Befunde).

Bei Injektionen in die Vena portae hatte es den Anschein, als ob der Leber eine gewisse Schutzwirkung für den Wasserhaushalt zukam, sodass die Schwankungen seltener so erhebliche waren wie bei der Injektion in andere Gefässgebiete.

Hierbei erwiesen sich die Leukocytenwerte als unabhängig von den Konzentrationsschwankungen des Serums.

Die in Uebereinstimmung mit den anderen Autoren (auch *Oeller*) gefundene Verminderung der Leukocytenzahl im Shock wurde ebenfalls durch ein *Verschwinden der polynucleären Elemente gefunden.*

Während nun *Frankel* sein Hauptaugenmerk auf allgemein physiologische Vorgänge bei Inanspruchnahme des R. E. S. richtete, suchte *Friedrich Kaumann* der Frage der Bildungsfunktion und -fähigkeit des R. E. S. nachzugehen. Durch häufige Beobachtung von Eosinophilie als konstitutionelles Merkmal bei Patienten mit chron. Arthritis wurde *Kaufmann* zu der Frage angeregt: Kommt diese Eosinophilie auch in einem (lokalen) Entzündungsgebiet zur Auswirkung? Und durch eingehende Versuche gelang es ihm, sich über die der Beobachtung zugänglich gemachten zellulären Vorgänge einer lokalen Entzündung am Menschen ein Urteil zu fällen. Um die im Gewebe bei örtlich-entzündlicher Reaktion sich abspielenden Zellvorgänge auf die Körperoberfläche lokalisiert zu erhalten, kam *Kaufmann* zur Anwendung des Kantharidenpflasters, da nach dessen genügender Einwirkungszeit sich im entstandenen entzündlichen Blaseninhalt zellige Elemente in solcher

Menge anfinden, dass eine Differenzierung auf dem Objektträger möglich ist. Der Inhalt der nach Einwirkung eines Kantharidenpflasters entstandenen Blase wurde zentrifugiert, der zellige Bodensatz auf einen Objektträger ausgestrichen, und dieser Ausstrich wurde nach Fixierung in Methylalkohol mit May—Grünwaldscher Farblösung gefärbt. Der Ausstrich enthielt in der Hauptsache neutrophile und eosinophile Leukocyten, die hauptsächlich aus der Blutbahn wohl eingewandert sein dürften. Zellen mit basophilen Granula, sogenannte Mastzellen und leicht erkennbare Epithelzellen der Haut; ausserdem ungranulierte basophile Zellformen, deren Differenzierung ausserordentlich schwierig war, und deren Herkunft noch nicht einheitlich geklärt zu sein scheint.

Im Vordergrund stand die Frage, wie viele von den in den Präparaten vorhandenen ungranulierten basophilen Zellen etwa histiogener Abkunft sind, und, da durch morphologische Merkmale allein darüber keine exakte Auskunft gewonnen werden konnte, wurde versucht, durch biologische Prüfung, nämlich durch *Phagocytoseversuche* die Frage nach der Natur der einzelnen Zellformen nach einer bestimmten Richtung hin zu klären. Dies wurde im wesentlichen durch Bakterienaufschwemmungen ausgeführt.

Schon seit *E. Metschnikoff* (zit. nach *Kaufmann*) ist bekannt, dass den Lymphocyten die Fähigkeit der Phagocytose fehlt eine Ansicht, die neuerdings auch für die Lymphocyten des menschlichen Blutes von *Philippsborn* bestätigt worden ist. Dagegen ist die Phagocytose eine Fähigkeit, durch die sich ganz besonders die Elemente des *reticuloendothelialen Systems* auszeichnen. Und so glaubt auch *Kaufmann* nach den aus Phagocytoseversuchen resultierenden Befunden, alle die mit der Fähigkeit der Phagocytose begabten, ungranulierten basophilen Zellen ohne Rücksicht auf ihre morphologischen Kennzeichen nicht als Lymphocyten, sondern als Elemente, bezw. Abkömmlinge des erweiterten reticuloendothelialen Systems ansprechen und demnach hauptsächlich von bestimmten Elementen des Gefässwandzellapparates ableiten zu dürfen. Leider ist auch die Frage nach Entstehung und Ort des Phagocytosevorganges nicht eindeutig feststehend, da, wie wir schon oben sahen, dem auch widersprechende Meinungen gegenüber stehen. Wenn so auch *Oeller* nach seinen Ver-

suchen den Hauptvorgang der Phagocytose in Organe des R. E. S. verlegt, so glaubt er doch nicht an eine morphologische Umstellung der phagocytierenden Elemente und vor allem kommt er zur Ansicht, dass die Gefässwandzellen, *ohne in grösseren Mengen abgestossen zu werden*, ihre Aufgabe der intrazellulären Verdauung fremder Elemente, grösstenteils an Ort und Stelle, also namentlich in der Leber und Milz erledigen. Welcher von beiden Anschauungen der Vorzug zu geben ist, kann und soll hier nicht erörtert und entschieden werden. Sicher sind hierzu noch mehrere verschiedene Versuchsanordnungen notwendig, aus deren summarischen Ergebnissen man sich dann vielleicht ein einheitliches Bild machen kann.

Was nun unsere Versuche über die Beziehungen zwischen Milz und Anaphylaxie anlangt, so nahmen wir als besonderen Indikator, nach dem wir versuchten diese Beziehungen zu beurteilen, die Eosinophilie. Denn sowohl im anaphylaktischen Shock, als auch nach Splenektomie haben wir Bluthypereosinophilie als stetiges Symptom mit gesetzmässigem Ablauf. Den Beziehungen zwischen Blut- und Gewebseosinophilie nachzugehen, war der Hauptzweck unserer Untersuchungen.

Schlecht zeigte zuerst am Meerschweinchen, dass im Anschluss an einen anaphylaktischen Shock eine hochgradige Eosinophilie auftritt. Wenn auch normalerweise, sowohl im Blut als auch im Gewebe, wie Knochenmark und vereinzelt in der Umgebung der Milzfollikel und in der Milzpulpa schon eosinophile Zellen sich finden, so lassen sie sich im anaphylaktischen Versuch stark vermehrt nachweisen, besonders in der Umgebung der Bronchien und Bronchiolen und im Alveolargewebe. Auch in den Bronchialdrüsen und Mesenterialdrüsen, ferner im Knochenmark und in der Milz können eosinophile Zellen vermehrt gefunden werden. Die Vermehrung lässt sich sowohl im Blut, als auch in den Geweben erst nach Ablauf der anaphylaktischen Erscheinungen feststellen.

Das regelmässige Vorkommen der Eosinophilie spricht für eine bestimmte Funktion der eosinophilen Zellen beim Ablauf der anaphylaktischen Reaktion, über deren Art sich Genaueres noch nicht sagen lässt. So ist wenigstens die Annahme einer „Verarbeitung" des artfremden Eiweisses durch die eosinophilie Zelle nicht zu beweisen. Wir wissen, dass die Granula

der eosinophilen Zellen Träger von Fermenten sind, und so besteht die Möglichkeit, dass ihnen eine wichtige biologische Rolle in der Verarbeitung der körperfremden Eiweissabbauprodukte zukommt. Sehr wahrscheinlich ist die Anschauung *Schlecht*, dass das dem Körper einverleibte artfremde Eiweiss (Antigen) die Bildung von Antikörpern veranlasst, die das Auftreten wirksamer Abbauprodukte bedingen. Diese wirken anlockend auf das Knochenmark (Chemotaxis?) und bedingen dadurch eine vermehrte Bildung und Ausschwemmung sowohl von eosinophilen Zellen als von Leukocyten aus dem Knochenmark in die Blutbahn, resp. in bestimmte Organe.

Das Auftreten der Eosinophilie erst nach abklingen des anaphylaktischen Shocks lässt den Schluss zu, dass es sich um eine Reaktion im Sinne eines schützenden Vorganges handelt, vielleicht zu erklären durch eine Verarbeitung der oben erwähnten Eiweisspaltprodukte durch die eosinophilen Zellen.

Auch im Anschluss an die Splenektomie ist Eosinophilie häufig beobachtet, aber immer erst längere Zeit nach der Operation. Sie kommt ziemlich plötzlich zur Beobachtung und bleibt längere Zeit bestehen *(Beselau)*. Man glaubt dies dadurch erklären zu können, dass die Milz einen hemmenden Einfluss auf die Bildung der eosinophilen Zellen im Knochenmark ausübt, oder aber, dass vielleicht durch ein von der Milz geliefertes Hormon bereits gebildete eosinophile Zellen zerstört werden. Um eine deratige Wirkungsweise der Milz zu zeigen, wurden von *Beselau* Versuche mit eiweissfreiem Milzsaft angestellt, die zeigen sollen, dass sich durch künstliche Einverleibung der wirksamen Milzbestandteile eine bestehende Hypereosinophilie beseitigen, resp. das Auftreten einer solchen verhindern lässt. Bei splenektomierten *Meerschweinchen* liess sich die aufgetretene Hypereosinophilie durch mehrmalige Injektion mit eiweissfreiem Milzsaft deutlich, aber nur vorübergehend unterdrücken. Unter dem Einfluss eiweisshaltigen Milzsaftes wurden die eosinophilen Werte dagegen höher, was durch die anaphylaktisierende Wirkung des Eiweisses (Antigen) zu erklärnn ist. Auch bei Menschen konnte in 2 Fällen im Anschluss an Dermatosen eine bestehende Hypereosinophilie durch Injektion mit eiweissfreiem Milzsaft herabgedrückt werden.

Wie wir sahen, spielt doch die Milz bei Vorgängen, die das R. E. S. betreffen, eine besondere Rolle; leider sind im

Wesentlichen die Ergebnisse von Versuchen über die Milzfunktionen noch sehr uneinheitlich und bedürfen noch weiterer Forschung. Während sich jedoch die grössten Differenzen bei den Speicherungsvorgängen gezeigt haben, kann man in den Erfolgen der Milzexstirpation doch schon so weit eine Gesetzmässigkeit feststellen, um die Behauptung stützen zu können, dass die Milz im Mechanismus der anapyhlaktischen Vorgänge eine wichtige Rolle spiellt. Die Schlüsse, die man aus dem Studium der Erscheinungen, die nach Einschränkung der Ausschaltung der Tätigkeit der Milz eintreten, auf die normale Milzfunktion ziehen kann, sind in Kürze zusammengefasst etwa folgende:

1. Die Milz ist das Organ der physiologischen und pathologischen Blutzerstörung.

2. Sie übt eine hemmend regulative Wirkung auf die Knochenmarksfunktion aus, wodurch sie auch sonst noch an der Gestaltung des Blutbildes beteiligt ist und besonders eie Ausschwemmung der eosinophilen Leukocyten aus ihren Bildungsstätten beeinflusst,

3. Sie ist ein Regulationsorgan des Eisen- und Bilirubinstoffwechsels *(Eppinger)*.

4. Sie ist ein Organ erster Ordnung für Antikörperbildung.

In die Milzphysiologie Einblicke zu gewinnen, durch die Erfahrungen, die man mit einer Steigerung der Milzfunktion bedingt, haben sich bes. *Mayr* und *Moncorps* zur Aufgabe gemacht. Sie interessierte zunächst nur die offensichtlichen *Korrelationen zwischen Eosinophilie und Milz*. Sie prüften die Wirkung von Milzextraktion hauptsächlich in dieser Richtung, ohne aber die anderen physiologischen Funktionen ausser Acht zu lassen. Die ersten Versuche ginger dahin, durch die Zufuhr möglichst schonend behandelter enteiweisster Milzpräparete bei splenektomierten Meerschweinchen den Funktionsausfall der Milz wettzumachen. Um anaphylaktisierende Momente auszuschalten, wurden eiweissfreie (Biuret-negative) Milzpräparate gewählt, und so konnten die genannten Autoren feststellen, dass die nach Milzexstirpation auftretende Hypereosinophilie sich auf Milzsaftinjektionen hin deutlich verminderte. Da nun das R. E. S. praktisch für gewisse Krankheitsbilder eine grosse Bedeutung hat und sich die Betrachtung des R. E. S. im Zusammen-

hang mit der Eosinophilie praktisch als fruchtbar erwies, gingen *Mayr* und *Moncorps* dazu über, den Einfluss der Milzsaftinjektionen auf hypereosinophile Dermatosen ohne Rücksicht auf ihren allergischen Charakter zu studieren. (Allerdings stellte es sich im Verlauf der Untersuchungen heraus, dass sich der allergischen Diathese *(Kämmerer)* zurechnenden Dermatosen von den sicher nicht allergischen grundsätzlich unterschieden). Bei Betrachtung der inneren Zusammenhänge zwischen Allergie bezw. Anaphylaxie und Eosinophilie einerseits und ihre Beeinflussbarkeit durch Milzsaftinjektionen andererseits entstand auch hier die Frage, handelt es sich bei der Vermehrung der eosinophilen Zellen um eine Zweckmässigkeitsreaktion im Sinne einer Abwehrvorrichtung, oder ist sie lediglich der Ausdruck gestörter Zell- oder Organkorrelationen? Die meist vertretene Ansicht ist die, in der Hypereosinophilie eine Abwehrvorrichtung zur Paralysierung toxischer Eiweissabbauprodukte zu sehen. Hierbei werden den Granula als Trägern fermentativer Fähigkeiten wichtige Funktionen zugesprochen. Damit lassen sich z. B. bei der Lungentuberkulose die an das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein der eosinophilen Leukocyten sich knüpfenden prognostischen Schlüsse vereinbaren. Eine Vermehrung der eosinophilen Zellen im Anschlusse an Tuberkulininjektionen im besonderen und im Verlaufe der Krankheit gelten als Zeichen eines reaktionsfähigen Organismus und als prognostisch günstig. Auch die histologischen Ergebnisse bei lokaler Gewebseosinophilie fügen sich dieser teleologischen Erklärungsweise zwanglos ein. Bei zerfallenem Rektumkarzinom ist häufig eine wallartige Anordnung von eosinophilen Leukocyten zu sehen. (Nebenbei erwähnt seien auch die Beobachtungen von *Bürger*, der auch in der Umgebung von Karzinommetastasen in andere Gewebe hinein häufig Nester von eosinophilen Zellen fand.)

Nicht das krankmachende Agens selbst, sondern die entstandenen Eiweissabbauprodukte dürften den eosinotaktischen Reiz ausüben; und zwar entweder auf humoralem Wege, oder über das autonome Nervensystem hinweg. Im Sinne einer Zweckmässigkeitsreaktion ist auch die Beobachtung zu deuten, auf die *Schlecht* in seinen Arbeiten (wie schon erwähnt) hinweist, nämlich das zeitliche Zusammen-

fallen von Shocküberwindungsphase und Hypereosinophilie. — Aus den nun von *Mayr* und *Moncorps* angestellten Versuchen sind als Resultat ungefähr diese Schlüsse zu zu ziehen: Es bestehen ganz bestimmte Beziehungen zwischen Milz und Knochenmarksfunktion, Anaphylaxie und Allergie; die Milz reguliert die Knochenmarksfunktion in hemmendem Sinne. also damit gleichzeitig auch die Eosinophilie. Eine Herabsetzung der Milzfunktion hat eine Vermehrung der eosinophilen Zellen, eine Erhöhung, Verminderung zur Folge. Die anaphylaktischen Erscheinungen werden in ihrer Intensität gemildert, wenn vor der sensibilisierenden Injektion die Milz entfernt wird; dies infolge Wegfalls oder Verringerung der Antikörperbildung. Ist diese indessen schon vor sich gegangen, so kann man, wie *Mayr* und *Moncorps* nachgewiesen haben, die anaphylaktischen Erscheinungen in hohem Masse hemmen. indem man etwa 1 Stunde vor der Reinjektion Milzsaft injiziert. Die allergischen Krankheitsbilder werden ebenfalls in günstigem Sinne durch Unterstützung der Milzfunktion beeinflusst.

Soweit also lagen ungefähr die Versuchsergebnisse über Wesen und Ablauf mesenchymaler Vorgänge (d. i. des R. E. S.) vor, als wir in unsere nunmehr zu schildernden Untersuchungen eintraten. Die nachfolgend gegebenen Protokolle berichten über Untersuchungen an Organen, teils anaphylaktisch gemachter, teils splenektomierter Meerschweinchen bes. auf eosinophile Zellen und auf eventuelle sonstige parenchymatöse Zellveränderungen. Die gegebenen Berichte können des für exakte Bestimmungen viel zu gering untersuchten Materials wegen nur als vororientierende betrachtet werden und sollen nur als Teilergebnisse einer von *Mayr* und *Moncorps* begonnenen grösseren Arbeit dienen.

Wir untersuchten Organe von insgesamt 17 behandelten Meerschweinchen und des Vergleichs halber von 4 unbehandelten Meerschweinchen und einer Ratte.

10 Tiere wurden mit Injektionen von Pferdeserum anaphylaktisch gemacht

5 Tiere wurden entmilzt.

An 2 Tieren [Tier 6 und Tier 7] versuchten wir Kontrollen über den besonders von *Eppinger* und *Frey* und *Tonietti* beschriebenen Einfluss des Nervensystems auf die Leukocytose, bezw. die Eosinophilie, insbesondere den

Antagonismus von Sympaticus und Parasympaticus, anzustellen, indem wir diese Tiere mit entsprechenden Dosen von Pilocarpin behandelten.

TECHNISCHE VORBEMERKUNG:

Die Schnitte der in Formalin gehärteten und in Paraffin eingebetteten Organe wurden im wesentlichen nach den zwei folgenden Methoden gefärbt:

1. Haematoxylin–Eosin:

Xylol	2 Minuten	Wasser . . .	2 Minuten
Alkohol Abs. .	2 „	Eosin	1 „
Alkohol 96% .	2 „	Alkohol 75% .	2 „
Wasser . . .	2 „	Alkohol 96% .	2 „
Haematoxylin .	15 „	Alkohol abs. .	2 „
Wasser	10 „	Xylol	2 „
Salzsäure-Alkohol	1 „	Einbettung in Canada-Balsam.	

2. Pancfrom-Färbung:

Xylol—Alkohol abs.	(auf 100 ccm. Aqua dest.
Alkohol 96%	4 Tropfen Eisessig) 1–2
Alkohol 70%	Minuten.
Aqua dest.	Aqua dest. 15 Minuten.
May-Grünwald + Aqua dest.	Alkohol abs. + Aceton 9:1
— aa ½ Std. bei 37 Grad.	3 Sekunden.
Giemsa (2 Tropfen auf ein	Alkohol 96%
cbcm. Aqua dest.) 1 Std.	Alkohol abs.
bei 37 Grad.	Xylol, Einbettung in Kanada-
Differenzierung in Essigsäure	balsam.

Sämtliche Tiere wurden 8 Stunden nach der Fütterung behandelt.

Die Mikrophotographischen Aufnahmen wurden mit dem „Mikam" Apparat von F. Leitz, Wetzlar gemacht.

Objektiv: Homogenimmersion
Tubuslänge: 160, 2 mm.
Apertur 1.37
Okular I, Zeiss
Zettnow-Filter.

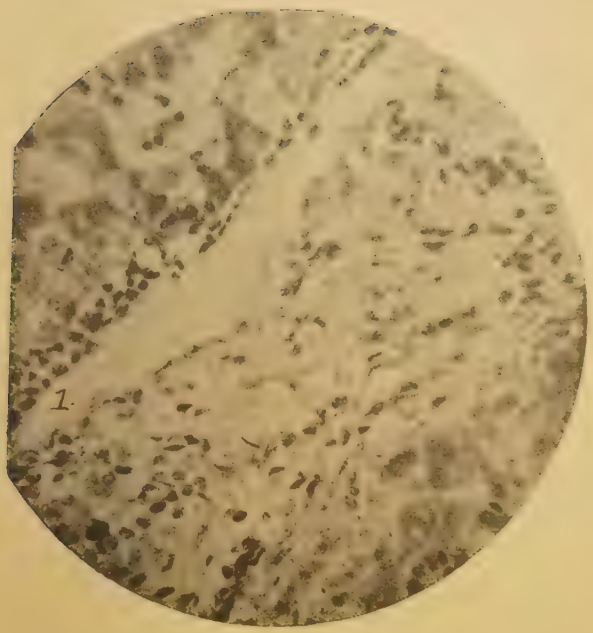

Abbildung 1,Tier 1, Präp. 2. Nr. 47, Leber.

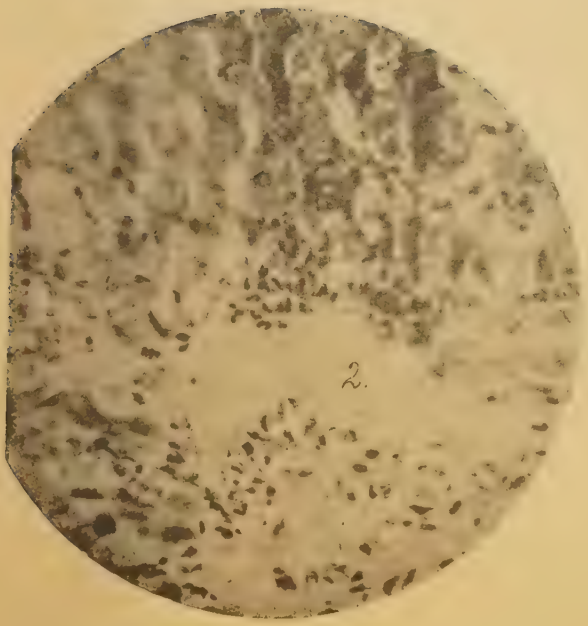

Abbildung 2, Tier 1, Präp. 2. Nr. 47, Leber.

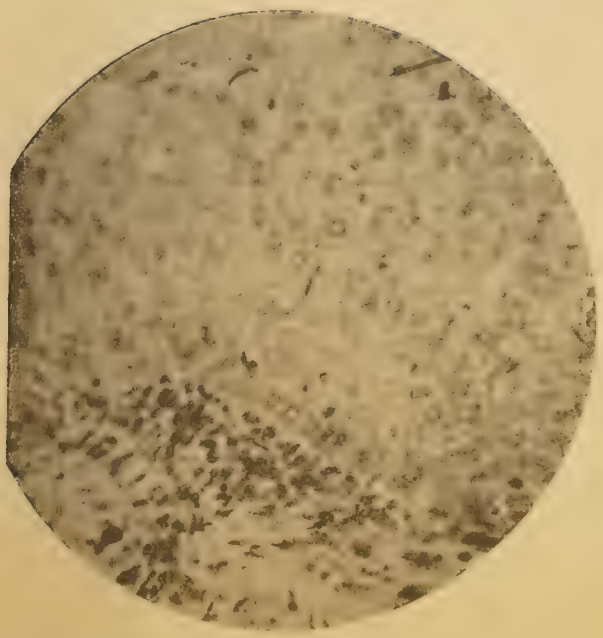

Abbildung 3, Tier 1, Präp. 2. Nr. 47, Leber.

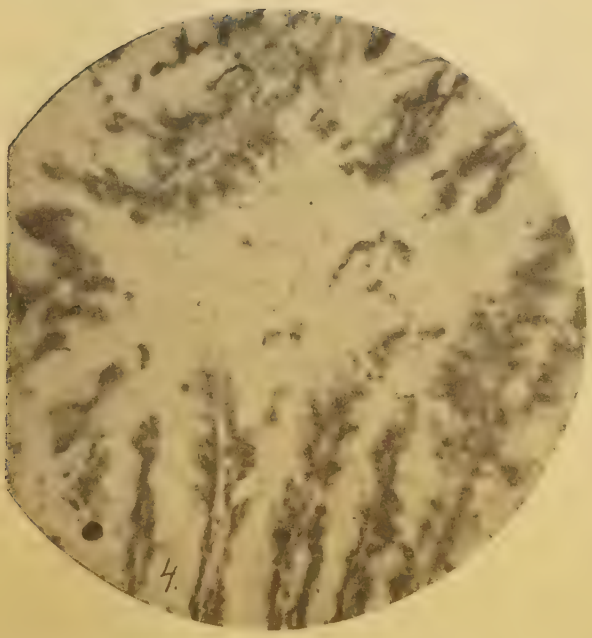

Abbildung 4, Tier 2, Präp. 25. Nr. 134, Lunge.

TIER 1

26. 6. 23. Erste Injektion mit Pferdeserum 1 ccm 1:100000

16. 7. 23. Reinjektion 1 ccm. Pferdeserum 1,3:10000

19. 7. 23. Exitus. Im Blute fanden sich 756 eosinophile Zellen Kammerwert. — Sektion. Nichts Auffallendes.

Untersucht wurden.

Mesenterium. Präp. No. 44. Haematoxylin—Eosin. Sehr viele eosinophile Zellen; Kern meist von ovoider glattrandiger Form, doch auch leicht eingekerbte; seltener polynucleäre.

Leber. Präp. 2 No. 48 Haematoxylin—Eosin. Vereinzelte intralobulär gelagerte eosinophile Zellen. Um die Leberausführungsgänge herum liegen reichlich polynucleäre Zellen mit verschiedenen rot tingierten, wenig lichtbrechenden Granula als Inhalt.

Präp. 2 Nr. 47. Panchrom (Abb. 1, 2, 3). Enorme Ansammlungen von eosinophilen Zellen, besonders um die Ausführungsgänge herum; die im Lebergewebe interlobulär gelegenen eosinophilen Zellen zeigen in der Regel einen wenig differenzierten Kern.

TIER 2 (Bl.)

31. 7. 23. Erste Injektion 1 ccm Pferdeserum 1:32000 subcutan. Zunächst Abfall der eosinophilen Zellen, dann steigend

21. 8. 23. bis 380 eosinophilen Zellen. Kammerwert maximal. Am selben Tage Reinjektion 1 ccm Pferdeserum 1.3:10000 subcutan. Zunächst Abfall nach 3 Stunden auf 140 eosinophile Zellen. Nach 24 Stunden am

22. 8. 23. 400 eosinophile Zellen.

24. 12. 23. Tötung durch Genickschlag.

Untersucht wurden:

Leber. Präp. 18 Nr. 108. Panchrom. Vereinzelte eosinophile Zellen in der Nähe der Leber-Ausführungsgänge.

Präp. 19 No. 114 Panchrom. Ausserordentlich viel eosinophile Zellen, z. T. in der Mucosa, z. T. in Muskeln und Drüsenschläucheninterstitien.

Rippenknorpel mit Pleura. Präp. 20 Nr. 116 Panchrom. Zahlreiche eosinophile Zellen.

Haut. Präp. 22. Nr. 120 Panchrom. Sehr wenig eosinophile Zellen.

Präp. 24 No. 126 Panchrom. Sehr spärlich eosinophile Zellen.

Präp. 28. Nr. 145 Panchrom. Sehr spärlich eosinophile Zellen.

Mesenteriallymphdrüse und Peritoneum. Präp. 23. No. 124. Panchrom. Reichlich eosinophile Zellen auch in den Keimzentren. In zahlreichen Zellen mit ausgesprochener roter Protoplasmafärbung scheint keine, oder nur geringe Granularität vorhanden zu sein.

Lunge. Präp. 25 Nr. 134 Panchrom. (Abb. 4). Reichlich eosinophile Zellen im peribronchialen Gewebe. Es fallen in ziemlicher Menge vertretene Zellen auf, die ein homogenes Protoplasma (rot) haben. Sie liegen vornehmlich peribronchial, mitunter in den Alveolarsepten. Eine Granularsubstanz ist nicht zu sehen. Beim Verstellen der Mikrometerschraube leuchten diese Zellen hellrot auf.

Ohr. Präp. 26 Nr. 136 Panchrom. Spärlich eosinophile Zellen; sehr viel Mastzellen.

Präp. 29 Nr. 151 Panchrom. Enorm viel Mastzellen.

Dünndarm. Präp. 27 Nr. 142 Panchrom. Enorm viel eosinophile Zellen, vor allem in den Kapillarschlingen der Zotten.

Milz. Präp. 30 No. 152 Panchrom. Im Reticulum reichlich eosinophile Zellen und Mastzellen; im Milzsinus keine eosinophilen Zellen.

Pancreas. Präp. 31 Nr. 158 Panchrom. Keine eosinophilen Zellen zu sehen.

TIER 12

500 g Gewicht; trächtig. Hypereosinophilie auf anaphylaktischem Wege. (Pferdeserum).

Untersucht wurden:

Haut. Präp. A_1 Nr. 225 Panchrom. Reichlich eosinophile Zellen mit Kernabschnürungsfiguren, speziell im Papillarkörper.

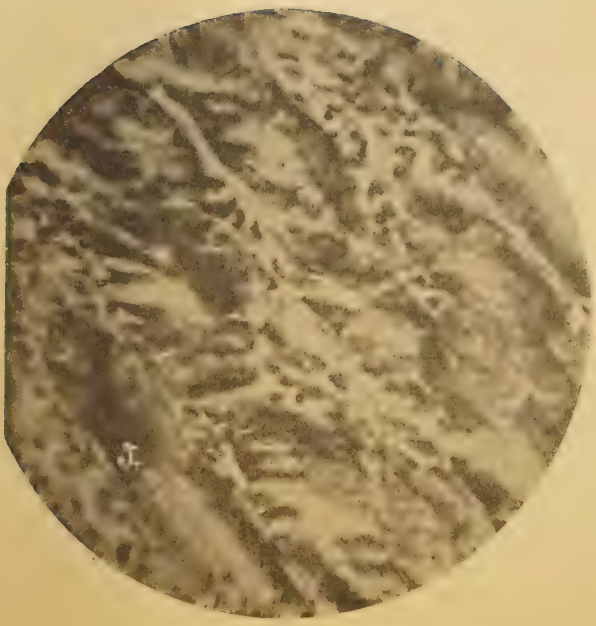

Abbildung 5, Tier 12, Präp. A_4 Nr. 228,
Dickdarm.

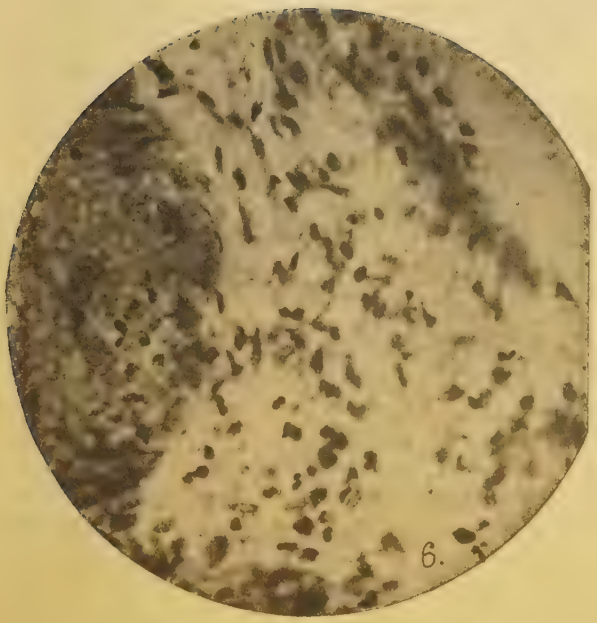

Abbildung 6, Tier 12, Präp. B_4. Nr. 234,
Dünndarm und Pancreas.

Präp. B_5 Nr. 184 Haematoxylin-Eosin. Reichlich perivaskuläre Infiltrate.

Lymphdrüse im Fettgewebe. Präp. B_5 Nr. 235 Panchrom. Längs der Gefässe in mässiger Zahl eosinophile Zellen. Im Fettgewebe etwas reichlicher eosinophile Zellen.

Leber. Präp. A_2 Nr. 226 Panchrom. Spärlich eosinophile Zellen. Sonst o. B.

Dickdarm. Präp. A_1 Nr. 228 Panchrom. (Abb. 5 Reichlich eosinophile Zellen zwischen den Drüsen. Auffällig wenig differenzierte Kerne der eosinophilen Zellen.

Dünndarm und Pancreas. Präp. B_1 Nr. 234, Abb. 6 Panchrom. Im Dünndarm sehr reichlich, im Pancreas keine eosinophile Zellen.

Lymphdrüse. Präp. B_5 Nr. 238 Panchrom. Spärlich eosinophile Zellen.

Knochenmark (Femur) Präp. B_7 Nr. 237 Panchrom. Reichlich eosinophile Zellen. Auch eosinophile Myelocyten

Radix Mesenterii. Präp. C_1 No. 234 Panchrom. Sehr reichlich eosinophile Zellen.

Milz. Präp. C_3 No 244 Panchrom. Massenhaft eosinophile Zellen.

TIER 26

Weiblich, 410 g Gewicht. Bereits im Anschluss an die sensibilisierende Seruminjektion entwickelte sich nach 9 Tagen eine starke Hypereosinophilie, nachdem bis zum 6. Tag die Kurve etwas gefallen war. Am 9. Tag Injektion von enteiweisstem Milzsaft: 3 Stunden später noch stärkerer Anstieg der Eosinophilie, am nächsten Tag Abfall. Nochmalige Injektion 2 Tagen später drückt die Kurve weiter hinunter. Vor der Reinjektion am 18. Tag wird enteiweisster Milzsaft injiziert. Die Reinjektion löst weder anaphylaktische Erscheinungen noch Hypereosinophilie aus. Exitus 6 Tage nach der Reinjektion, Sektion o. B.

Es wurden untersucht:

Milz. Starke Erythrophagocytose: Eosinophile fehlen.

Leber. Kupfer'sche Sternzellen geschwellt. Eosinophile fehlen.

TIER 27

Weiblich. 435 g Gewicht. Am 4. Tag nach der sensibilisierenden Injektion beginnt die Eosinophiliekurve zu steigen. Am 11. Tag erreicht sie den Höhepunkt, vom 13. Tag ab fällt sie wieder. Vor der Reinjektion am 18. Tag ist wieder der Ausgangswert erreicht. Vor der Reinjektion 0,5 ccm enteiweisster Milzsaft: es werden keinerlei anaphylaktische Symptome und keine Hypereosinophilie beobachtet. — Exitus. — Sektion o. B.

Es wurden untersucht:

Milz. Reichlich Haemosiderin; lymphatisches Gewebe vorwiegend. In der roten Pulpa ganz vereinzelte Eosinophilie.

Leber. Gefässe strotzend gefüllt; Kupfer'sche Sternzellen geschwellt. Eosinophile fehlen.

Knochenmark. Reichlich Granulocyten, darunter besonders eosinophile Mielocyten auffallend.

TIER 28

Weiblich, 450 g Gewicht. Kontrolltier: nach der sensibilisierenden Injektion kurzer Abfall der absoluten Eosinophilie, vom 4. Tag ab Anstieg, der nach 13 Tagen das Maximum erreicht. Die Hypereosinophilie dauert bis zum 18. Tag an. Die Reinjektion am 18. Tag löst keine Anaphylaxie aus. Abfall der Eosinophiliekurve zur Norm.

Es wurden untersucht:

Milz. Reichlich Haemosiderin; in der Randzone der Keimknötchen vereinzelte Eosinophile, sonst o. B.

Leber. o. B., ganz vereinzelte Eosinophiele im periportalen Gewebe.

TIER 32

Weiblich, 505 g Gewicht. Am 5. Tag nach der sensibilisierenden Injektion geringer Anstieg der Kurve. Die Reinjektion am 12. Tag löst keine anaphylaktischen Symptome aus. Sturz der Eosinophiliekurve, 5 Tage später wieder Werte wie vor der Reinjektion. Exitus 7 Tage nach der Reinjektion durch Genickschlag. Sektion o. B.

Es wurden untersucht:

Milz. Eosinophile fehlen; die weisse Pulpa beherrscht das Bild.

Knochenmark. (Sternum) sehr viele Granulocyten, darunter sehr viele eosinophile Myelocyten mit rundem exzentrisch gelegenem Kern. Auffällig viel freie stark lichtbrechende Granula vom Charakter der eosinophilen Granula.

Leber. Kupfer'sche Sternzellen geschwellt. Eosinophile fehlen.

TIER 33

Weiblich, 452 g Gewicht. Nach der sensibilisierenden Injektion nimmt die Zahl der Eosinophilen während der ersten 3 Tage ab, hierauf am 7.—10. Tag geringe Hypereosinophilie. Der Reinjektion am 12. Tag wird eine Injektion von 1 ccm enteiweisstem Milzsaft vorausgeschickt. Es treten keine anaphylaktischen Erscheinungen auf. Die Eosinophilie geht zurück, steigt vorübergehend am 3. bis 5. Tag nach der Reinjektion an, um dann wieder abzufallen. Tötung dursch Genickschlag am 5. Tag nach der Reinjektion. Sektion o. B.

Es wurden untersucht:

Milz. Sehr reichlich Haemosiderin; starke Erythrophagocytose. Vereinzelte Eosinophile in der roten Pulpa nahe der Kapsel.

Lunge. Arteriolen und Capillaren stark blutgefüllt; sehr spärlich Eosinophile.

TIER 35

Weiblich. 385 g Gewicht. *Kontrolltier:* nach der sensibilisierenden Injektion erst am 12. Tage geringe Hypereosinophilie. Die Reinjektion nach 12 Tagen löst deutliche anaphylaktische Symptome aus: Jucken der Nase, vertiefte Atmung, keine Krämpfe, nach einigen Minuten hat sich das Tier vollkommen wieder erholt. Es besteht nach der Reinjektion eine deutliche Hypereosinophilie, die aber bis zum nächsten Tag wieder abgeklungen ist. Exitus. Sektion o. B.

Es wurde untersucht:

Sternum: Knochenmark. o. B.

TIER 36

Männlich. 4 Tage post sensibilisierender Injektion tot. Sektion o. B.

Es wurden untersucht:

Leber. Kupfer'sche Sternzellen geschwellt. Eosinophile fehlen.

Milz. Viel Haemosiderin in Makrophagen; weisse Pulpa überwiegt.

TIER 8

14. 9. 23. Tier entmilzt.

13. 12. 23. Injektion von 1% Lösung von Pilocarpin; 0,1 auf 1 ccm. Wasser. Davon wieder 0,1 auf 0,9 1 ccm subcutan. Vorübergehende Beeinflussung (Senkung) der eosinophilen Zellen.

15. 12. 23. 0,2 Paranephrin subcutan. Vorübergehender Sturz. An der Injektionsstelle subepitheliale Blase.

17. 12. 23. 102,5 eosinophile Zellen Kammerwert. Jugularvene 2,8 eosinophile Zellen. Linker Ventrikel 2,5 eosinophile Zellen.

17. 12. 23. Exitus. Sektion o. B. Keine Nebenmilz.

Untersucht wurden:

Haut. Präp. 3 Nr. 246. Panchrom. Keine eosinophile Zellen.

Präp. 7 Nr. 249. Panchrom. Tangential geschnitten. Nur vereinzelt eosinophile Zellen. Reichlich Pigmentzellen.

Präp. 9 Nr. 251. Panchrom. Eosinophile Zellen in mässiger Menge.

Pancreas. Präp. 4 No. 247. Panchrom. Keine Eosinophilen zu sehen.

Leber. Präp. 10 Nr. 252. Panchrom. Keine eosinophile Zellen zu sehen.

Lunge. Präp. 6 Nr. 248 Panchrom. Eosinophile Zellen nicht zu finden.

TIER 14

Weiblich, 380 g Gewicht. Entmilzt und mit eiweisshaltigem Milzsaft behandelt.

28. 8. 24. Exitus. Sektion Nebenmilz vorhanden. Todesursache Tbc. pulmonum.

Untersucht wurden:

Leber. Präp. Nr. 265. Panchrom. (Präparat schlecht differenziert). Eosinophile nicht zu sehen.

Sternum und Rippe. Präp. No. 264. Panchrom. (Präparat wurde nicht in Essigsäure differenziert). Reichlich eosinophile Zellen, speziell Jugendformen. (Granula weniger zahlreich, kleiner; hier und da basophile Einschlüsse).

TIER 18

8. 11. 24. Entmilzt. 50 eosinophile Zellen im Blut.

3. 12. 24. Exitus. Sektion: Abscess in der Facies hepatolienale ventriculi.

Untersucht wurden:

Leber: Präp. Nr. 256. Panchrom. Ganz spärlich eosinophile Zellen unter der Glisson'schen Kapsel.

TIER 20

8. 11. 24. Entmilzt.

26. 11. 24. Im Blut 176 Eosinophile. Abfall der Eosinophilie in den ersten 5 Tagen auf 12, darn ansteigend auf 176. Exitus.

Untersucht wurde:

Leber. Präp. Nr. 253. Panchrom. Ziemlich reichlich eosinophile Zellen unter Bevorzugung der Gegenden um die Gallengänge herum. Unter Anderem ist zu sehen die Phagocytose eines Eosinophilen durch einen Macrophagen.

TIER 29

Weiblich, 500 g Gewicht.

21. 1. 25. Tier entmilzt. Vorher fanden sich 50 eosinophile Zellen im Blut.

22. 1. 25. Exitus einen Tag post operat.

Untersucht wurde:

Leber. Präp. Nr. 261. Panchrom. Nur ganz vereinzelt eosinophile Zellen in der Nähe der Gallengänge, an einer Stelle innerhalb eines Gallenganges. Leber ausserordentlich gestaut. Starke Verfettung.

TIER 6

27. 11. 23. 0,0002 Pilocarpin (im Hungerzustand nach 48 stündigem Hungern). Für die nächsten 3 Stunden Anstieg der eosinophilen Zellen bis auf 405 Kammerwert, dann rapider Abfall.

28. 11. 23. Keine Eosinophilen, dann langsamer Anstieg bis am

30. 11. 23. 90 eosinophile Zellen Kammerwert, dann wieder Abfall auf 13 Eosinophile, am

5. 12. 23. Tötung nach Ventrikelpunktion.

Untersucht wurden:

Lunge. Präp. 10 Nr. 77 Panchrom. Lunge gestaut wenig eosinophile Zellen.

Speicheldrüse. Präp. 11 Nr. 81. Panchrom. Im interstitiellen Gewebe hier und da eosinophile Zellen mit rundlichem Kern.

Leber. Präp. 12 Nr. 86. Panchrom. Keine eosinophilen Zellen zu sehen.

Haut. Präp. 13 Nr. 90. Panchrom. Vereinzelte eosinophile Zellen, vornehmlich in den oberen Schichten der Cutis; in den tieferen Schichten spindelige Zellen mit ovo dem Kern und leuchtend rotgefärbtem Protoplasma, das granuliert ist.

Nebenniere. Präp. 14 Nr. 92. Panchrom. Eosinophile Zellen sind nirgends zu sehen.

Milz. Präp. 15 Nr. 96. Panchrom. Keine eosinophilen Zellen. Auffällig viel Blutkörperchen. Blutpigment.

Pancreas. Präp. 16 Nr. 100. Panchrom. Keine eosinophilen Zellen zu sehen.

TIER 7

250 g Gewicht, sehr klein. Weiblich.
31. 9. 23. 0,0002 Philocarpin subcutan.
4. 12. 23. Ventrikelpunktion.
10. 12. 23. Exitus. Sektion: Haemothorax, Embolie.

Untersucht wurden:

Glandula submaxillaris. Präp. 3 No. 52. Panchrom. Unter der Kapsel vereinzelte eosinophile Zellen. Drüse selbst zeigt auch nur vereinzelte.

Leber. Präp. 9. Nr. 76. Panchrom. Ausserordentlich spärlich eosinophile Zellen, meist in der Nähe der Leberausführungsgänge liegend.

Pancreas, Dünndarm, Mesenterialdrüse, Netz. Präp. 5 Nr 60. Ebenfalls keine eosinophilen Zellen.

Haut. Präp. 6. Nr. 64. Panchrom. Eosinophile sind nicht zu sehen.

Präp. 8 Nr 72. Panchrom Eosinophile Zellen fehlen trotz eingehender Untersuchung. Doch fallen z. T. spindelförmig configurierte, z. T. mit kurzen strahligen Ausläufen versehene, rotgefärbte Zellen auf. Diese zeigen kein gekörntes Protoplasma (Ganglien).

Milz. Präp. 7 Nr. 68. Ebenfalls keine Eosinophile zu sehen.

Diese Untersuchungen ergänzen also insofern die bisher über die Zusammenhänge von Milz und Anaphylaxie einerseits und Eosinophilie andererseits angestellten Versuche, insbesondere die von *Mayr* und *Moncorps*, als sie einen, wenn auch zunächst nur sehr bescheidenen Überblick über das Verhältnis von Blut- zur Gewebseosinophilie geben.

Im wesentlichsten können wir sagen, dass die Gewebseosinophilie eine der Bluteosinophilie entsprechende ist. Bei den Tieren, deren Organe wir z. Zt. auf der Höhe der Bluteosinophiliekurve untersuchen konnten, fanden wir eine Vermehrung der eosinophilen Zellen im Gewebe und da, wo die Organe nach experimentell gedrückten Blut-Eosinophiliewerten untersucht wurden, liessen sich nur wenige, z. T. gar keine eosinophile Zellen, oder nur spärliche Reste nachweisen.

Sehr typisch finden wir dies bei dem mit Pferdeserum eosinotaktisch gemachten Tier 1, wo wir eine der Bluteosinophilie entsprechend hohe Gewebseosinophilie sahen; desgleichen auch bei Tier 2. Wie überall, wo wir überhaupt vermehrte eosinophile Zellen nachweisen konnten, sahen wir sie auch hier besonders in der Leber (besonders in der Gegend der Leberausführungsgänge), der Milz, in den mesenterialen Lymphdrüsen, im Dünndarm, im Rippenknorpel und in der Lunge.

(Hier sehen wir auch eine Aehnlichkeit unserer mikrophotographischen Aufnahmen, mit denen von *Oeller* in der „Krankheitsforschung" veröffenttichten).

An Tier 26 wurde die anaphylaktische Eosinophilie durch Injektionen von eiweissfreiem Milzsaft zum Verschwinden gebracht. Dieser wurde vor der Reinjektion appliziert und die anaphylaktischen Erscheinungen, insbesondere die erhöhte Eosinophilie, konnten unterdrückt werden. Entsprechend der niederen Bluteosinophilie fanden wir auch im Gewebe keine Eosinophilie, statt dessen Zeichen eines abgelaufenen Reaktionsprozesses, wie Erythrophago-

cytose in der Milz und Schwellung der Kupfer'schen Sternzellen in der Leber.

Auch an einigen splenektomierten Tieren zeigte sich ein annähernder Parallelismus der Blut- und Gewebseosinophilie, am deutlichsten bei den Tieren 18, 20 und 29.

Nicht einheitlich verwendbar ist jedoch der Befund an den Organen von Tier 14, das nach der Splenektomie mit eiweisshaltigem Milzsaft behandelt worden ist. Während z. B. in der Leber keine eosinophilen Zellen zu sehen waren, fanden wir sie reichlich in einem Präparat von Sternum und Rippe.

Hatten wir die Untersuchungen von *Mayr* und *Moncorps* über die Beeinflussung eosinophiler Werte im Blut durch Philocarpin schon keine eindeutigen, für die *Eppinger*'sche Theorie sprechenden Befunde ergeben, so zeigen unsere Untersuchungen an den Organen solch vorbehandelter Tiere ein noch weniger günstiges Resultat.

Wenn wir bei unseren Versuchen auch einige Uebereinstimmungen der Bluteosinophilie mit der Gewebseosinophilie feststellen konnten, was der Hauptzweck unserer Untersuchungen war, so muss doch nochmals ausdrücklich betont werden, dass es sich um Versuche vororientierender Art handelte, die keinesfalls zu weiteren Schlüssen berechtigen, und aus denen sich keinerlei Gesetzmässigkeiten ableiten lassen.

Die beschriebenen Präparate befinden sich in der Sammlung der III. medizinischen Klinik des Krankenhauses l. d. Isar in München und können dort eingesehen werden.

Zum Schluss sei es mir gestattet, Herrn Geheimrat Prof. Dr. Leo Ritter v. *Zumbusch* für die gütige Ueberlassung des Materials, Herrn Privatdozent Dr. J. *Mayr* für die Uebernahme des Referates und Herrn Dr. C. *Moncorps* für die freundliche Unterstützung bei den vorliegenden Arbeiten meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

LITERATUR

1. *Ablass.* Inaugural-Dissertation.
2. *Arloing, F. et Langeron, L.* L'anaphylaxie dans la série animale. Shoc anaphylactique expérimental chez le Pigeon. (Compt. rend. de la soc. de biolog. Bd. 87 Nr. 27, S. 632).
3. *Ascßoff, L.* Das reticulo-endotheliale System und seine Beziehungen zur Gallenfarbstoffbildung. (Münch. med. Wo. 1922, 37, S. 1352.
4. *Beresow, R., L.* Die Natur der Lymphocytose nach Splenektomie. (Mitteilungen a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 38, H. 2, S. 245).
5. *Beselau, A.* Ueber das Verhalten der eosinophilen Zellen bei der Anaphylaxie und Splenektomie unter dem Einfluss eiweissfreier Milzextrakte. (Inaugural-Dissertation).
6. *Bieling, R.* und *Isaac, S.* Untersuchungen über intravitale Haemolyse. (Kl, Wo. 1922, 8, S. 373.)
7. *Bieling R.* u. *Isaac S.* Intravitale Haemolyse und Sykterus. (Kl. Wo. 1922,29, S. 1453)
8. *Boerner–Patzelt.* Das Reticuloendothel. (Verl Georg Thieme 1925).
9. *Bürger, M.* Schittenhelm, Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe 1925, Bd. 2, S. 65.
10. *Busson, B.* Zur Beeinflussung der Diphteriegiftempfindlichkeit. (Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 9. H. 5 6, S. 315).
11. *Domagk, G.* Ueber das Auftreten von Endothelien im Blute nach Splenektomie. (Virch. Arch. f. path. Anat. u. Phys. 240, S. 83).
12. *Eppinger.* Zur Pathoiogie der Milzfunktion. (Berl, kl, Wo. 1913. 33).
13. *Fränkel.* Experimentelle Beiträge zum Studium der Anaphylaxie und der parenteralen Eiweiss-zufuhr. (Krankheitsforschung Bd. II. H. 5, Mai 1926, S. 335).
14. *Frey, W.* und *Tonietti, E.* Der Einfluss der vegetativen Nerven auf die Milz und die Lymphocyten des Blutes. (Ztschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 44, H. 5 6 S. 597).

15. *Friedberger* und *Dorner*. Ueber die Haemolisinbildung durch Injektion kleinster Mengen von Blutkörperchen und über den Einfluss des Aderlasses auf die Intensität der Bildung haemolytischer Amboceptoren bei Kaninchen. (Zentralbl. f. Bakt. 1914, Bd. 38, S. 544).
16. *Gaza, W. von* Die Vitalfärbung des Wundgewebes. (Kl. Wo. 1924, 20, S. 870).
17. *Goldmann*. Die äussere und innere Sekretion des gesunden und kranken Organismus im Lichte der „vitalen" Färbung. (Beitr. zur klin. Chir. 64, S. 192).
18. *Hirschfeld, H.* Ueber Erythrophagocytose im strömenden Blut nach Milzexstirpation. (Kl. Wo. 1924, 30, S. 1361).
19. *Kaufmann, F.* Die örtlich entzündliche Reaktionsform als Ausdruck allergischer Zustände. (Krankheitsforsch. Bd. II. H. 5. Mai 1926, S. 372).
20. *Kuczynski, M. H.* Beobachtungen über die Beziehungen von Milz und Leber bei gesteigertem Blutzerfall unter kombinierten toxisch-infektiösen Einflüssen. (Ziegl. Beitr. 1916, 65, S. 315).
21. *Kuczynsky M. H.* Leberbefunde bei fleckfieberkranken Meerschweinchen. (Kl. W. 1922, S. 372)
22. *Knorr*. Die Entstehung des Tetanusantitoxins im Tierkörper und seine Beziehungen zum Tetanusgift. (Fortschr. d. Med. Bd. 15, 1897. S. 657.)
23. *Landau* und *Mac Nee*. Zur Physiologie des Cholesterinstoffwechsels. (Ziegl. Beitr. 1914, S. 667).
24. *Lepehne*. Milz und Leber. (Ziegl. Beitr. 1918, 64, S. 55).
25. *Mac Nee*. Gibt es einen echten haematogenen Ikertus? (Med. Kl. 1913, 28).
26. *Manwaring, Chilcote* u. *Selling-Berill*. The hepatic mechanical factor in canine anaphylactic shock. (Proc. soc. biol. New-Yorck Bd. 20, S. 184, 1922).
27. *Mayr J. K.* u. *Moncorps C.* Studien zur Eosinophilie, 1. Mitteilung. (Virch. Arch. f. path. Anat. u. Phys. Bd. 256, H. 1, S. 19, 1925).
28. *Mayr J. K.* u. *Moncorps C.* Die Milz in ihren Beziehungen zur Eosinophilie. (Münch. med. Wo. Jg. 72, Nr. 17 1925).
29. *Mayr J. K.* und *Moncorps C.* Eosinophilie und Milz. (Münch. med. Wo. 1926, Nr. 43, S. 1777–1782).
30. *Muysan K.* Erfahrungen über Milzchirurgie. (Arch. für klin. Chir. Bd. 127, Jg. 1923, S. 415—437).

31. *Oeller H.* Experimentelle Studien zur pathologischen Physiologie der Mesenchyms und seiner Stoffwechselleistung bei Infektion. (Krankheitsforschung Bd. 1. H. 1, 1925, S. 28].
32. *Pfeiffer E.* u. *Stendenatz F.* Zur Kenntnis der Tripsinvergiftung und verwandter Zustände. [Klin. Wo. 1922, 39, S. 1933].
33. *Pfeiffer H.* u. *Standenatz F.* Zur Kenntnis des reticuloendothelialen Apparates und der Tripsinvergiftung. [Klin. Wo. 1923 II, S. 499].
34. *Pfeiffer H.* u. *Standenatz F.* Ueber biologische Wirkungen und Folgen als Speicherung des Reticuloendothels. [Ztschr. f. d. ges. Med. 1923, 37. S. 184].
35. *v. Philippsborn.* Phagocytoseversuche an Leukocyten von gesunden und kranken Menschen. [Dtsch. Arch. f. kl. Med. 1924, 145. 351].
36. *Podezl S.* Inaugural-Dissertation.
37. *Richet.* De l'Anaphylaxie en général et de l'Anaphylaxie par la mytilo-congestine en particulier. (Ann. d. l'Inst. Pasteur 1907, S. 497].
38. *Rosenow S.* Ueber den Einfluss der Milz auf die Reaktionsfähigkeit des Knochenmarks. [Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe. Bd. II, S. 501, 1925].
39. *Schittenhelm A.* Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe. (Verhdlgen. d. Dtsch. Ges. f. inn. Med. 1921, Bd. 33, S. 477).
40. *Schlecht.* Ueber experimentelle Eosinophilie nach parenteraler Zufuhr artfremden Eiweisses und über die Beziehungen der Eosinophilie zur Anaphylaxie. (Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Bd. 67, pag 137. 1912.
41. *Schlecht.* Ueber lokale Eosinophilie in den Bronchien und in der Lunge beim anaphylaktischen Meerschweinchen. [Arch. f. exp. Path u. Ther. 1912, Bd. 68, H. 3, S, 163].
42. *Schlecht.* Habilitationsschrift. Leipzig 1912.
43. *Schmidt M. B.* Ueber das Verhalten der Leber nach Milzexstirpation beim Menschen. [Ztschr. f. Geburtsh. u. Gyn. Bd. 87, H. 2, S. 261, 1925].
44. *Schulemann W.* Chemische Konstitution u. Vitalfärbungsvermögen. [Ztschr. f. exp. Path. u. Ther. 1912, 11, S. 307).
45. *Schultze W. H.* Ueber grosszellige Hyperplasie der Milz bei Lipoidaemie [Lipoidzellenhyperplasie.) [Verhandlgn. d. path. Ges. 1912, S. 47).

46. *Seifert E.* Experimenteller Beitrag zur Frage der Milzausschaltung. (Klin. Wo. 1922, 48, S. 2374).
47. *Siegmund H.* Speicherung durch Reticuloendothelien Zelluläre Reaktion und Immunität. (Klin. Wo. 1922, 52, S. 2566).
48. *Siegmund H.* Reizkörpertherapie und aktives mesenchymales Gewebe. (Münch. med. Wo. 1923, 1, S. 5).
49 *Standenath F.* Das Reticuloendothel. (Verlag G. Thieme 1925).
50. *Strasser.* Zur Haemosiderosefrage nebst Beiträgen zur Ortho- und Pathohistologie der Milz. (Zieglers Beitr. 1922, 70, S. 248).
51. *Weicksel J* Ueber Reizversuche an milzexstirpierten Hunden. (Ztschr. f. klin. Med. Bd. 100, H. 5. S. 608, 1924).
52. *Weicksel J.* Ueber die Beeinflussung des Blutbildes durch Reizkörper. (Ztschr. f. klin. Med. Bd. 96, 1923. S. 372).

INHALTSÜBERSICHT

Seite

I. Morpholog. Definition des Begriffes reticuloendotheliales System 1

II. Ueber Funktion und Physiologie des reticuloendothelialen Systems 2

III. Untersuchungsmethoden zum Studium des reticuloendothelialen Systems

a) Splenektomie 16

b) Blockade 17

Immunkörperbildung 18

Intravitale Farbstoffspeicherung 19

Hühnerblutkoagulation 20

c) chemisch-physiologische Untersuchungsmethoden 23

d) Eosinophilie 27

bei Anaphilaxie

bei Splenektomie

IV. Die Milz als wichtigstes Organ bei Vorgängen des reticuloendothelialen Systems. Einiges über Milzphysiologie 29

V. Unsere Untersuchungen 31

VI. Zusammenfassung 42

VII. Literaturverzeichnis 44

LEBENSLAUF

Geboren am 30. November 1901 in Magdeburg, besuchte ich dort nach 3 Jahren Vorbereitungsschule von 1911 bis 1920 das Reform-Realgymnasium und bestand im März 1920 die Reifeprüfung. Das medizinische Studium begann ich im Sommer-Sem. 1920 in Leipzig, blieb dort 2 Semester, studierte dann im Sommer-Sem. 1921 in München und ging dann an die Universität in Freiburg i. Br., wo ich im S.-S. 1922 die ärztliche Vorprüfung bestand. Während des klinischen Studiums verbrachte ich zwei Semester an der Universität München, ein Semester in Berlin und die letzten zwei Semester wieder in München, wo ich im Juni 1925 die ärztliche Prüfung bestand. Vom 1. Juli 1925 an bin ich im städt. Rudolf Virchow-Krankenhaus zu Berlin; zunächst ein Jahr als Medizinalpraktikant, davon 6 Monate am pathologisch-anatomischen Institut, 4 Monate auf der 1. inn. Abteilung, 2 Monate auf der 1. chirurg. Abteilung, auf der ich dann nach der Aprobation bisher als Volontärarzt beschäftigt bin.